T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
DÜZCE TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİ UYGULANAN HİPERTİROİDİLİ HASTALARDA KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞUNUN DANSİTOMETRE İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Huri Tilla İLÇE

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mustafa YILDIRIM

DÜZCE 2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim ve öğretimim sırasında bilgi, görgü ve tecrübelerinden yararlanma şansını bulduğum, Nükleer Tıp'ı sevdiren değerli hocam Prof. Dr. A.Semih Doğan'a

Tez çalışmamın planlanmasında fikirlerinden yararlandığım ve bu konuda yardımlarını esirgemeyen, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bizi yönlendiren Doç. Dr. Mustafa Yıldırım'a

Nükleer tıp kliniğinde birlikte karşılıklı sevgi, saygı, hoşgörü ve iyi niyete dayalı ilişkilerle çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz teknisyen, hemşire, sekreter ve personeline,

Dansitometre sonuçlarının değerlendirilmesinde yardımlarını gördüğüm Prof. Dr. Safinaz Ataoğlu'na ve teknisyen Mutlu Yalçın'a

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan annem, babam, kardeşim ve öğretmenlerime,

Birlikte yaşama lütfuna eriştiğim sevgili eşim Zekeriya İlçe ve oğlum Mehmet Esad İlçe'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Faydalı olması dileklerimle…

Dr. Huri Tilla İlçe

İÇİNDEKİLER

Teşekkür

İçindekiler

Kısaltmalar

1. Giriş ve Amaç

2. Genel Bilgiler

    2. 1. Tiroid Bezi Anatomisi

    2. 2. Tiroid Bezinin Embriyolojisi

    2. 3. Tiroid Bezinin Histolojik Yapısı

    2. 4. Tiroid Bezinin Fizyolojisi

    2. 5. Tiroid Hormonlarının Periferik Dokulardaki Fizyolojik Etkileri

    2. 6. Hipertiroidi ve Nedenleri

        2. 6. 1. Graves' hastalığı

        2. 6. 2. Nodüler guatr

            2. 6. 2. 1. Soliter Tiroid Nodülü

            2. 6. 2. 2. Toksik Adenom (Plummer Hastalığı)

            2. 6. 2. 3. Toksik Multinodüler Guatr

    2. 7. Hipertiroidi Tanısı

    2. 8. Hipertiroidi Tedavisi

        2. 8. 1. Farmakolojik Tedavi

        2. 8. 2. Cerrahi Tedavi

        2. 8. 3. Ultrasonografi Eşliğinde Alkol Enjeksiyonu

        2. 8. 4. Radyoaktif İyot Tedavisi

    2. 9. Radyoaktif İyot Tedavisinin Endikasyonları

    2. 10. Radyoaktif İyot Tedavisinin Kotrendikasyonları

    2. 11. Hasta Seçimi

    2. 12. Hasta Hazırlığı

    2. 13. Radyoaktif İyot Tedavisinin Sonuçları

    2. 14. Radyoaktif İyot Tedavisinin Yan Etkileri

    2. 15. Kemik Yapı

    2. 16. Kemik Kütlesini Ölçme Teknikleri

    2. 17. Dual Enerji Absorbsiyometri Yöntemi

3. Amaç ve Yöntemler

4. Bulgular

5. Tartışma

6. Türkçe Özet

7. Yabancı Dilde Özet

8. Kaynaklar

KISALTMALAR

Graves' Hastalığı	GH
Toksik Adenom	TA
Toksik Multinodüler Guatr	TMNG
Serbest Triiyodotironin	sT_3
Serbest Tiroksin	sT_4
Radyoaktif İyot	RAİ
Tiroid Stimülan Hormon	TSH
Tiroksin	T_4
Triiyodotironin	T_3
Monoiyodotirozin	MİT
Diiyodotirozin	DİT
Adrenokortiko Tropik Hormon	ACTH
Folikül Stimülan Hormon	FSH
Luteinize Hormon	LH
Parathormon	PTH
Ultrasonografi	USG
Kemik Mineral Yoğunluğu	KMY
Non Significant	NS

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertiroidi erişkinlerde sık rastlanan bir endokrinolojik patolojidir. Başlıca nedenleri Graves' Hastalığı (GH), Toksik Adenom (TA) ve Toksik Multinodüler Guatr (TMNG)' dır. Hipertiroidi serbest triiyodotironin (sT_3), serbest tiroksin (sT_4) serum seviyesinin yükselmesi, tiroid stimülan hormonun (TSH) baskılanması ile karekterizedir. Tirotoksikoz terimi ise serbest triiyodotironin (sT_3), serbest tiroksin (sT_4) ve/veya herikisinin serum seviyesinin yükselmesi, tiroid stimülan hormonun (TSH) baskılanmasına bağlı vücut metabolizmasının hızlanması ile karakterize klinik sendromdur. Tirotoksikozlu çoğu hastada hipertiroidi mevcutken bir kısmında tirotoksikoz; tiroidit, eksojen tiroid hormon alımına bağlıdır (1).

Hipertiroidinin başlıca tedavi seçenekleri, antitiroid ilaçlar, radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi ve cerrahidir. Tedavi seçeneklerinin kullanılması tiroid merkezlerine göre değişmektedir. Antitiroid ilaçlar genellikle başlangıç tedavisi olarak seçilmekle birlikte, kalıcı tedavi oranı düşük, tedavi kesildiğinde tekrarlama oranı yüksektir. Ayrıca ilaçlara ait yan etkiler olduğu gibi, çoğu kezde ilaçların düzenli alınmasında hasta uyumu ile ilgili sorunlarla karşılaşılmaktadır (2). Cerrahi diğer bir tedavi seçeneğidir. Tam tedavi oranı yüksek fakat rekürren larengeal sinir yaralanması, hipoparatiroidi, geçici ve kalıcı ses kısıklığı gibi ciddi komplikasyonlarla karşılaşılabilir. Bu olumsuzluklar göz önüne alındığında daha az komplikasyonlara sahip olması nedeni ile RAİ tedavisi dünyada giderek daha yaygın olarak kullanılmaktadır (3,4).

RAİ bezde yaygın radyasyon tiroiditi ve buna bağlı kronik inflamatuar yanıt, fibrozis ve atrofi oluşturarak hipertiroidiyi düzeltir. Çoğu kez bunu tek doz tedavi ile gerçekleştirir (5).

Hipertiroidinin kalorijenik, sempatik aktiviteyi arttırıcı buna bağlı, kardiyovasküler, solunum, hematopoetik, gastrointestinal, nöromusküler, lipid ve karbonhidrat metabolizması ve kemik metabolizması üzerinde etkileri bulunmaktadır (6).

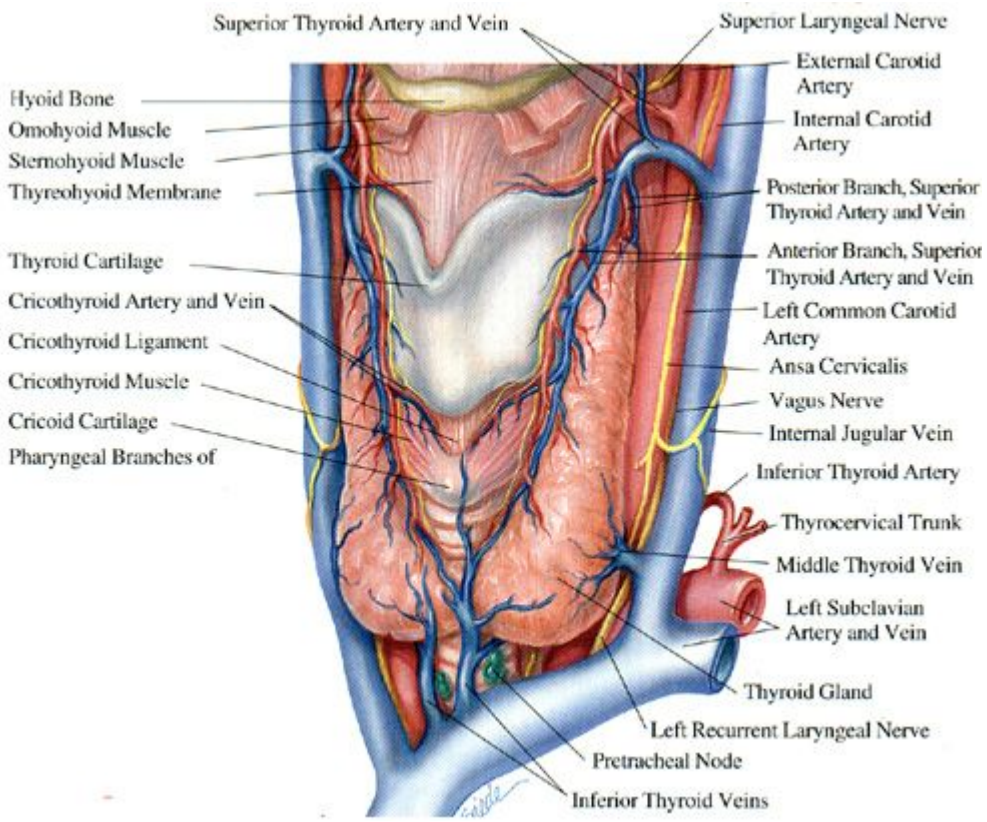
Tiroid hormonlarının fizyolojik düzeyleri, kemiğin sağlıklı gelişimi için gereklidir. Hipertiroidi kemik döngüsünü hızlandırır, kortikal kemik porozitesini ise arttırır. Kortikal ve trabeküler kemik kütlesinde azalma yapar. Etki kortikal kemikte daha belirgindir (7).

Çalışmamızda GH, TA ve TMNG nedeni ile RAİ tedavisi alan hastalar değerlendirildi. RAİ tedavisi ile hipertiroidi düzelirken, bu düzelmenin kemik metabolizması üzerindeki etkilerinin Kemik Dansitometre ölçümleri ile değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. TİROİD BEZİ ANATOMİSİ

Tiroid bezinin erişkinlerdeki ortalama ağırlığı 20 gram olup, bir istmusla birleşen iki lobdan oluşur. Boyun ön bölgesinde, trakeanın önünde tiroid kartilajla trakeal 6. kıkırdak arasında yer alır. %25–30 oranında piramidal lob adı verilen 4. bir lob bulunur (8,9). Kanlanması superior ve inferior tiroidal arterlerden sağlanır. Bezin yüzeyinde yer alan zengin venöz pleksus superior, median ve inferior tiroidal venlere açılır (10). Lenfatik kapillerler bir ağ gibi tiroid foliküllerini sarar ve yüzeyel subkapsüler bir lenf pleksusuna açılır (9). İnnervasyonu otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dalları ile olur (Resim I).



Resim I. Tiroid bezinin anatomik görünümü (11)

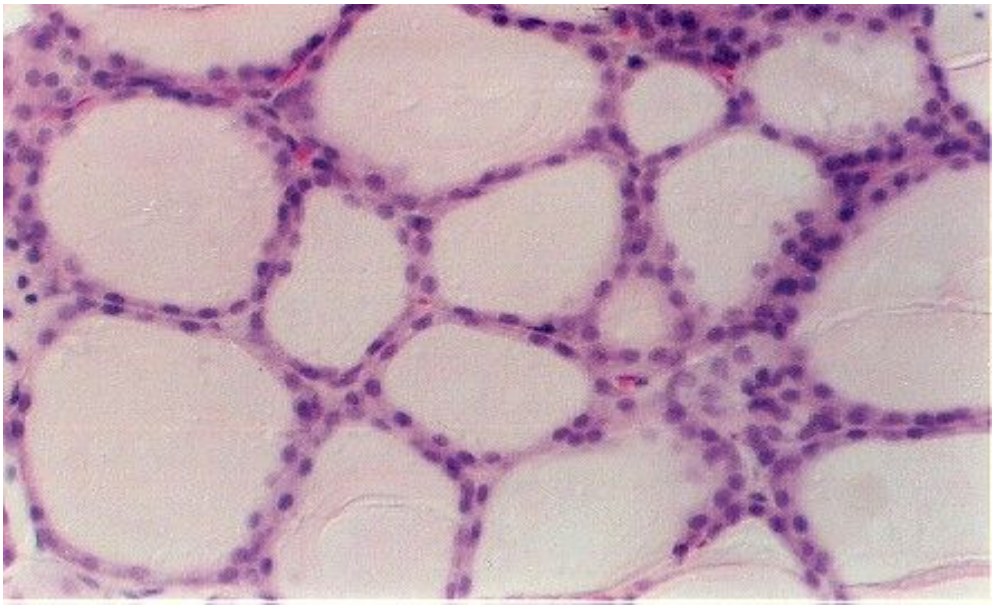
2. 2. TİROİD BEZİNİN EMBRİYOLOJİSİ

Embrioda ilk gelişen endokrin organ tiroid bezidir. Bez farenksin birinci ve ikinci brankial keselerinden köken alır. Gebeliğin 7. haftasına kadar bu embrional yapı, dil kökü ile daha sonra belirecek olan istmus bölgesi arasında bir çizgide hareket eder ve normal trakeal seviyedeki (hyoid kemik ve trakeal kıkırdak önü) yerini alır. Bez gelişimini 8–9. haftalarda tamamlar. Ektodermal bir organ olan tiroid bezinin iyot uptake'i gerektiren tiroksin sentezi ise

10. haftada gerçekleşir. Tiroid bezinin aşağı doğru göçünü engelleyen olaylar, lingual tiroid, tiroglossal kist, tiroid agenezisi ile istmusun yukarı doğru uzanımı ise piramidal lob ile sonuçlanır (8,12).

2. 3. TİROİD BEZİNİN HİSTOLOJİK YAPISI

Bez dışardan servikal fasya ile devam eden bağ dokusundan oluşmuş bir kapsül ile sarılıdır. Bu kapsülün altında beze sıkıca yapışmış gerçek fibröz bir kapsül vardır. Bu kapsülden bezin içine doğru uzanan ve bezi lob ve lobüllere ayıran uzantılar vardır. Bezin parankimi foliküler (Asinus) epitelyal keselerden oluşmuştur. Bu foliküllerin içinde kolloid denen jelatinöz madde vardır. Kolloid, tiroid bezinin salgısının depolanmış halidir (ResimII) (13–14). Folikül hücreleri genellikle küp şeklinde olmakla birlikte, bezin fonksiyon durumuna göre şekli değişir. Hücrelerin şekil ve boyutları üzerinde yaş, cinsiyet, diyet ve mevsim gibi faktörlerde etkilidir (14).



Resim II: Tirod bezinin histolojik görünümü. Bez keseciklerden oluşmuştur.
Kese basit kuboidal bazende kolumnar epitel ile döşelidir. Kesecikler kolloid ile doludur.

2. 4. TİROİD BEZİNİN FİZYOLOJİSİ

Tiroid bezinin başlıca görevi Tiroksin (T_4) ve Triiyodotironin (T_3) hormonlarını sentezlemektir. Bu hormonların sentezi diyetle alınan iyot miktarı ile doğrudan ilişkilidir. Diyetle alınan iyot gastrointestinal sistemden kolayca emilir ve tiroid bezi ve böbrekler aracılığı ile vücuttan atılır. RAİ ile yapılan çalışmalarda alınan RAİ'un 2/3'ünün böbreklerden

atıldığı, 1/3' ününde tiroid bezinde tutulduğu gösterilmiştir (15–18). Bu hormonların yapım, salınım ve depolanması bazı endojen ve eksojen faktörlerin kontrolü altındadır. En önemli endojen faktör TSH, en önemli eksojen faktör ise diyetle alınan iyottur.

İnorganik iyot aktif transportla folikül hücrelerine taşınır, burada iyot sodyum ile tiroid bezi folikül epiteli integral membran proteini olan sodyum–iodide simporter tarafından aktif, enerjiye bağımlı transport ile folikül hücresine alınır (19,20). Daha sonra iyot peroksidaz enzimi ile hızlıca organifiye edilir. Folikül lümenindeki tiroglobulin tirozinlere bağlanarak taşınır. Bu işlem TSH etkisi altındadır ve metimazol, bromid, nitrit, tiyosiyanat, teknesyum tarafından engellenir. Tiroid hücresi içine giren iyot, kısa bir süre serbest kaldıktan sonra glikoprotein yapısında olan tiroglobuline bağlanır. Verilen RAİ'un %90'ı 24 saat içinde bu proteine bağlanır. Tiroglobulin normal histolojik incelemede kolloid olarak görülür.

Plazmada T_4/T_3 oranı 10–20/1 dir. Dolaşımdaki T_3'ün %80'i karaciğer, böbrek ve diğer organlardan T_4'ün kısmi deiyodinizasyonu ile ortaya çıkar. T_3' ün yarılanma ömrü 2–3gün, T_4'ün ise 6–11 gündür. T_3 proteinlere daha gevşek bağlandığından perifer dokuya daha çabuk geçer ve T4'ten 3–4 kez daha aktiftir (16-18,21-23).

2.5. TİROİD HORMONLARININ PERİFERİK DOKULARDAKİ FİZYOLOJİK ETKİLERİ

Vücuttaki tüm dokular hipertiroididen etkilenir. Hipertiroidili hastalar zayıf, huzursuz, hızlı konuşan, emosyonel dengesizlik gösteren kişilerdir. Cilt sıcak ve nemlidir, saçlar incedir ve kolay dökülür, ciltte lokal pigmentasyon artışı görülebilir (24). Hastalar sıcağa tahammülsüzdür, bu durum artmış metabolizma hızı ile ilgilidir. Aşırı yemeye rağmen hastalarda kilo kaybı sözkonusudur. Tiroid hormonları oksijen tüketimi ve ısı üretimini arttırırlar. Glukoz toleransı bozulmuş, kan kolesterol ve trigliserid düzeyleri düşmüştür (25). β adrenerjik reseptör sayısını arttırırlar ve katekolaminlerin postreseptör etkilerini şiddetlendirirler. Hipertiroidide katekolaminlere duyarlılık belirgin şekilde artar. Kalpte pozitif inotrop ve kronotrop etki gösterirler. Hipertiroidide kardiyak debi ve kalp atım hızı artar, nabız basıncı genişler, taşikardi görülür. %20 atrial fibrilasyon görülür (24).

Tiroid hormonları solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye normal cevabın sürdürülmesini sağlarlar, ağır hipotiroidililerde mekanik ventilasyon gerektirecek derecede hipoventilasyon oluşabilir (12–14). Hipertiroidide artmış olan oksijen ihtiyacını karşılamak üzere eritropoez hızlanır ancak hemodilüsyon ve eritrosit döngüsündeki hızlanma nedeniyle kan volümünde artış görülmez. Hatta plazma volümü daha fazla arttığından dilüsyona bağlı

anemi görülür. GH'da pernisiyöz anemi, trombositopeni ve otoimmün hastalıklar artmıştır (25). Gastrointestinal sistem motilitesini arttırırlar, bunun sonucunda hipertiroidide ishal ortaya çıkar. Hipotiroidide ise motilite azalır ve konstipasyon oluşur. Tiroid hormonları yapısal proteinlerin sentezini arttırsa da, hipertiroidide protein döngüsü artar ve kas dokusunda kayıp olur. Kas kontraksiyonu ve relaksasyonu hipertiroidide hızlanır, hipotiroidide yavaşlar. Tiroid hormonları sinir sisteminin normal gelişimi ve fonksiyonu için gereklidir. Fetal dönemde tiroid hormon yetersizliği mental retardasyona yol açar. Erişkinlerde hipertiroidi hiperaktiviteye, hipotiroidi hareketlerde yavaşlamaya yol açar. Ayrıca nörolojik etkilerine bağlı olarak anksiyete, sinirlilik, emosyonel bozukluk, hiperaktivite gibi bulgular görülür (24,25). Hepatik glukoneogenez, glikojenoliz ve intestinal glikoz emilimini arttırırlar. Kolesterol sentezi artar, lipolizde de artış olur. Kanda kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, osteokalsin seviyeleri artar, parathormon ve 1,25 dihidroksi vitamin D_3 seviyeleri düşer. Kemikte yıkım ve yapım artar. Ancak yıkım daha fazla gerçekleşir. Bu nedenle hipertiroidi uzun sürerse osteoporoz gerçekleşir (6,25). Artmış susama hissi ve idrara çıkamama şikâyeti vardır. GH'nın en yaygın bulgusu göz kapağı retraksiyonudur. Hipertiroidi, hormonların bazılarınının metabolizmasını arttırır. Kortizolün yarı ömrünü kısaltır, ancak Adrenokortikotropik hormon (ACTH) düzeyini arttırır. Total katekolamin düzeyi ve dopamin beta hidroksilaz miktarını azaltır. Seks hormon bağlayıcı globulin artar, bu nedenle östradiol seviyesi de artar. Erkeklerde testesteron düzeyi artar ancak serbest seks hormonlarının seviyeleri normal seviyededir. Serum folikül stimülan hormon (FSH) ve luteinize hormon (LH) düzeyleri artar. Tirotoksikoz ayrıca infertiliteye neden olabilir (24,25).

Hipertiroidinin İskelet Sistemi Üzerine Etkileri

Tiroid hormonlarının fizyolojik düzeyleri, kemiğin sağlıklı gelişimi için gereklidir. Hipertiroidi ise, kemik döngüsünü hızlandırır. Kortikal kemik porozitesini arttırır, kortikal ve trabeküler kemik kütlesinde azalma yapar. Etki kortikal kemikte daha belirgindir (26).

Tiroid hormonlarının kemiğin yeniden yapılanmasını hangi mekanizma ile etkilediği tam bilinmese de, yeniden yapılanma ünite sayısını ve aktivasyonunu arttırdığı bilinmektedir (7). Kemik döngüsü hızlandığı için, yapım (serum alkalen fosfataz ve osteokalsin) ve yıkımın biyokimyasal parametreleri (idrarda hidroksiprolin, piridinium çapraz bağları) yükselir. Sayılan biyokimyasal parametreler tiroid fonksiyon testleri ile ilişkilidir.

Hipertiroidinin kalsiyum metabolizması üzerindeki etkisi de önemlidir. Kemik mineralinin açığa çıkması ile hafif hiperkalsemi ve parathormon (PTH) düzeyinde baskılanma olur. Sonuçta böbreklerden kalsiyum kaybı artar. Bu arada kemikten açığa çıkan fosfor da çoğalır. PTH baskılanmış olduğu için, böbreklerden fosfat geri emilimi artar ve serum fosfat

düzeyi yükselir. Baskılanmış PTH, hiperkalsemi ve hiperfosfatemi 1,25$(OH)_2$ Vitamin D yapımını azaltarak barsaktan kalsiyum emilimini azaltır. Böylece kemik, böbrek ve barsak düzeyindeki etkilenmeler sonucunda net kalsiyum dengesi negatifleşir (1).

Hipertiroidide hem vertebra, hem de kalçada kemik mineral yoğunluğu azalır. Hipertiroidinin tedavi edilmesinden yaklaşık 2 yıl sonra normale ulaşmasa da, kemik mineral yoğunluğunda artış gözlenir. Günümüzde hipertiroidiye bağlı kemik kaybı, hipertiroidi zamanında ve etkin bir şekilde tedavi edilebildiği için hafiftir. Konvansiyonel L-tiroksin (T_4) tedavisi replasman amaçlı dahi verilse, olgularda çoğu zaman subklinik tirotoksikoz oluşmaktadır. Ayrıca basit guatr ve özellikle opere tiroid kanserli olgularda tedavinin temel hedefi, TSH'yı baskılayacak dozda T_4 vermek olduğu için bu olgularda ekzojen subklinik hipertiroidi kaçınılmazdır (26–28).

Uzun süreli ekzojen tiroid hormonu tedavisine ikincil gelişen subklinik tirotoksikozun kemik kaybı oluşturup oluşturmadığı hala tartışılan bir konudur. Ayrıca henüz klinik hipertiroidi oluşturmamış otonom hiperaktif tiroid nodülü olan olgularda da, endojen subklinik hipertiroidi vardır. Kesitsel çalışmalar, özellikle hipertiroidik postmenopozeal olguların kontrollere göre, kemik mineral yoğunluğunun anlamlı düzeyde düşük olduğunu göstermektedir (27,29–31).

2. 6. HİPERTİROİDİ VE NEDENLERİ

Tiroid hormonlarının tiroid bezinden sentez ve salınımının artması ile karekterize tablo 'hipertiroidi' olarak adlandırılır. Kadınlarda %2, erkeklerde ise %0,2 sıklıkta görülmektedir. Çeşitli hastalıklar hipertiroidi nedeni olabilir. Bu hastalıkların başta gelen iki nedeni ise GH ve Toksik Nodüler Guatrdır (9). Tirotoksikoz terimi ise serbest triiyodotironin (sT_3), serbest tiroksin (sT_4) ve/veya herikisinin serum seviyesinin yükselmesi, tiroid stimülan hormonun (TSH) baskılanmasına bağlı vücut metabolizmasının hızlanması ile karakterize klinik sendromdur.

Tirotoksikozlu çoğu hastada hipertiroidi mevcutken bir kısmında tirotoksikoz; tiroidit, eksojen tiroid hormon alımına bağlıdır. Tirotoksikoza sebep olan hastalıklar tabloda (I) özetlenmiştir.

Tiroid hiperfonksiyonu ile birlikte	Tiroid hiperfonksiyonu olmaksızın
-Graves' hastalığı	-Subakut Tiroidit
-Toksik Nodüller	-Kronik Tiroidit
-Multinodüler Guatr	-Tirotoksikozis Factitia
-Toksik Adenom	-Struma Ovari
-Uygunsuz TSH sentezi	-Tiroid Karsinoma
-Mol Hidatiform	
-Koriokarsinom	

TabloI: Tirotoksikoz nedenleri.

2. 6. 1. GRAVES' HASTALIĞI

Toksik diffüz guatrın yanı sıra, infiltratif oftalmopati, dermopati (pretibial miksödem) ve nadiren tiroid akropatisi ile karakterize bir hastalıktır. Her yaşta görülebilirse de en sık 20–50 yaşlar arasında meydana çıkar. Hipertiroidinin en sık nedenidir (%70–85). Kadınlarda 9 kat daha sık görülür, ailesel hikâye bulunabilir (1,32–34).

Patogenez; GH'da, T lenfositler tiroid bezindeki antijenlere karşı duyarlı hale gelir ve hücre membranındaki TSH reseptörüne karşı antikor meydana gelir. Dolaşımda bu antikorun mevcudiyeti aktif hastalıkla ve hastalığın tekrarlamasıyla pozitif korelasyon gösterir. Hastalığa kalıtsal yatkınlık vardır, fakat hastalığın akut olarak başlamasını neyin tetiklediği tam olarak bilinmemektedir (32,35).

Klinik; Tirotoksikozun şiddeti hastalığın süresine, dolaşımdaki hormon miktarına, bireysel duyarlılığa ve hastanın yaşına bağlıdır. Yaşlılarda tirotoksikozun belirti ve bulguları maskelenmiş olabilir. Başlıca belirtiler yorgunluk ve kilo kaybı olabilir. Buna "apatetik hipertiroidizm" ismi verilir. Tirotoksikoz artan iştaha rağmen açıklanamayan kilo kaybına neden olabilir. Bununla birlikte iştah artışına bağlı kilo artışı hastaların %5–10'unda görülür. Diğer göze çarpan belirtiler hiperaktivite, sinirlilik, huzursuzluk ve kolay yorulmadır. Uykusuzluk ve konsantrasyon bozukluğu sıktır. İnce tremor çok sık görülen bir bulgudur. Sık görülen nörolojik bulgular hiperrefleksi, kas erimesi ve fasikülasyonsuz proksimal myopatidir. En sık rastlanılan kardiyovasküler bulgu sinüs taşikardisi olup, genellikle çarpıntı hissi ile birliktedir. Yüksek kalp debisi nabız basıncının artmasına, sıçrayıcı nabza ve aortik sistolik üfürüme neden olur. Yaşlılar ile önceden kalp hastalığı olanlarda anjinaya veya kalp yetmezliğine yol açabilir. Elli yaş üzeri hastalarda atrial fibrilasyon daha sık görülür.

Deri genellikle ılık ve nemlidir. Hastalar terleme ve sıcağa tahammülsüzlükten şikâyet eder. Palmar eritem, daha az sıklıkla kaşıntı, ürtiker ve yaygın hipermelanoz görülebilir. Saçlar ince ve yumuşak olup, hastaların bir kısmında diffüz alopesi vardır ve ötiroidizmin sağlanmasından sonra aylarca devam edebilir. Gastrointestinal geçiş zamanının kısalmasına bağlı sıklıkla hiperdefekasyon, bazen diyare ve ara sıra hafif steatore olabilir. Kadınlarda oligomenore veya amenore, erkeklerde ise seksüel işlev bozukluğu ve jinekomasti görülebilir (36,37–40).

Tiroid hormonlarının kemik rezorbsiyonunu arttırmaları uzun süreli tirotoksikozda osteoporoza neden olur. Hafif hiperkalsemi vakaların %20 kadarında görülebilir, ancak hiperkalsiüri daha sıktır. Önceden tirotoksikoz öyküsü olan hastaların kırık oranında az bir artış vardır. GH'da tiroid bezi normal büyüklüğün 2–3 misli diffüz olarak büyümüştür. Kıvamı orta sertliktedir. Bu hastalarda, bezin damarlanmasındaki artışa ve hiperdinamik dolaşıma bağlı thrill veya üfürüm görülebilir (37,41).

Canlı bakışa neden olan üst göz kapağı çekilmesi tirotoksikozda görülebilir. Oftalmopatinin en erken belirtileri gözlerde batma hissi, ağrı ve aşırı yaşarmadır. Hastaların 1/3'ünde propitozis görülür. Şiddetli vakalarda propitozis özellikle uykuda gözlerin açık kalmasına ve korneanın hasarlanmasına neden olabilir. Periorbital ödem ve kemozis sık görülür. Hastaların %5-10'unda göz kaslarının otoimmun tutulmasına bağlı diplopi olur (37, 41).

Tiroid dermopatisi hastaların %5'inden azında görülür. Hemen daima orta veya şiddetli oftalmopatiye eşlik eder. Dermopati en sık alt bacağın ön ve dış taraflarında yerleşirse de, deri değişiklikleri özellikle travmadan sonra diğer yerlerde de görülebilir. Tipik lezyon koyu pembe veya mor renkli inflamasyon göstermeyen, sert bir plaktan ibarettir. Tiroid akropatisi hastaların %1'inden azında görülür (40).

2. 6. 2. NODÜLER GUATR

Günümüzde dünyada en sık karşılaşılan endokrin patolojidir. Sıklığı çalışmanın yapıldığı bölgedeki iyot alımına bağlı olarak değişmektedir. İyot eksikliğinin orta ve yüksek olduğu ülkelerde sıklık daha yüksektir. Ülkemizde iyot eksikliğinin yüksek olduğu bölgelerden biri olan Karadeniz'de nodüler hiperplazi sıklığı %5.2 olarak saptanmıştır (37,42,43). Tiroid nodülleri tek veya birden fazla olabilir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada guatr hastalarının %33'ünde nodül olduğu gösterilmiştir (32,37,44).

2. 6. 2. 1. Soliter Tiroid Nodülü

Tiroid nodülleri verilen radyoaktif maddeyi tutup tutmamasına göre üçe ayrılır. Nodül, bulunduğu bölgede radyoaktif maddeyi tutamıyorsa soğuk nodül, nodül ve çevre dokular aynı oranda tutuyorsa ılık, yalnız nodülü tutuyorsa da sıcak nodül olarak isimlendirilir. Soğuk nodülün malign olma ihtimali daha yüksektir. Bunun için ultrasonografi (USG) ve USG eşliğinde ince iğne biyopsisi yapılmalıdır. Sıcak nodül saptandığında ise tiroid fonksiyon testlerine bakılmalıdır. Sıcak nodül ötiroid ya da hipertiroidiye neden olabilir, hipertiroidi mevcutsa toksik adenom adını alır (37,45).

2. 6. 2. 2. Toksik Adenom (Plummer Hastalığı)

Yüksek miktarlarda tiroid hormonu yaparak serum sT_3 ve/veya sT_4 düzeylerinde yükselme ve TSH düzeylerinde baskılanmaya neden olan otonom fonksiyonlu tiroid nodülüdür. Toksik adenom, gerçek foliküler adenomdur. Toksik adenom uzun yıllar içinde gelişir. Başlangıçta palpe edilemeyen veya güçlükle bulunabilen bir adenom halinde iken zamanla büyür ve salgıladığı tiroid hormon miktarı artar.

TMNG'a göre daha genç yaşta (30–40 yaş) rastlanır. Hastaların çoğunda, boyunda yavaş büyüyen bir şişlik hikâyesi vardır. Adenomlar genellikle 2.5–3 cm'lik büyüklüğe ulaştıktan sonra hipertiroidiye yol açarlar. Adenom içinde nekroz ve kanama gelişerek, tirotoksikozun iyileşmesine ve çevre dokunun supresyondan kurtulmasına yol açabilir. Nodül içine kanama sintigrafide soğuk bir alan olarak belirebilir ve tiroid kanseri izlenimi verebilir (36,41).

Toksik adenomun klinik bulguları, GH'dan daha hafiftir, oftalmopati ve myopati yoktur. Kardiyovasküler bulgular ön planda olabilir. Laboratuvar bulguları hastalığın dönemi ile ilgilidir. Başlangıçta tiroid hormonları normal veya üst sınırda, TSH düşüktür. Daha sonraki dönemlerde, palpe edilen nodül sintigrafide otonom bölge (sıcak nodül) görünümü kazanır. Nodül büyüdükçe, aşikâr hipertiroidizm gerçekleşir. Bazı hastalarda serum T_4 normal, T_3 ise yüksek bulunur. T_3 toksikozunun en sık rastlanılan nedenidir.

Toksik adenomda antitiroid ilaçlar ile köklü bir tedavi yapılamaz, ancak ablatif tedavi öncesi ötirodizmin sağlanması için kullanılır. Kesin tedavi, I–131 ile radyoaktif iyot tedavisi veya cerrahidir. Bası belirtisi gösteren büyük nodüllerde ve 20 yaşın altındaki hastalarda cerrahi tercih edilirken, yirmi yaşın üstünde ve 4–5 cm veya daha küçük nodülü olan hastalarda I–131 uygun bir tedavi şeklidir (36,38,41).

2. 6. 2. 3. Toksik Multinodüler Guatr

TMNG uzun süreden beri mevcut bulunan ötiroid multinodüler guatr zemininde, hipertiroidizmin gelişmesi ile ortaya çıkan klinik tablodur. Kadınlarda daha fazla görülür. TMNG'ın patogenezi, öncüsü sayılan ötiroid multinodüler guatrdan farklı değildir. Hastalığın başlıca iki özelliği; yapısal ve fonksiyonel heterojenite ve fonksiyonel otonomi olup zaman içinde gelişir (35,39). Otonom fonksiyonun daha yaygın hale gelmesiyle, klinik tabloda nontoksik dönemden toksik döneme geçiş olur. Bu değişimin mekanizması tam olarak bilinmez. TMNG'de tiroid hormonlarının artışı ve klinik bulguları, GH'na göre daha hafiftir. Uzun süreli multinodüler guatr zemininde geliştiği için, yaşlılarda görülme olasılığı daha fazladır. Serum T_4 ve T_3 düzeyleri normalin üst sınırında veya hafif üstündedir. Bazı hastalarda sadece TSH düşüklüğü ile kendini gösterebilir. İnfiltratif oftalmopati TMNG'de görülmez. Oftalmopatinin varlığı, multinodüler guatr yanında GH'nın bulunduğunu gösterir. Klinik bulguları, GH'dan farklılıklar gösterir. Kardiyovasküler bulgular, atrial fibrilasyon ve atrial taşikardi, kalp yetmezliği bulguları, GH'na göre daha ön plandadır. Digital tedavisine cevapsızlık, tirotoksikoz tanısını düşündürmelidir. Yorgunluk ve kas güçsüzlüğü sıktır. Retrosternal guatr ve bası belirtilerine, GH'na göre daha fazla rastlanır.

TMNG tanısı, laboratuvar bulguları ile kesinleştirilir. sT_4 ve sT_3 yüksek, TSH düşük ise hipertiroidi tanısı kesindir. Ancak hastaların önemli bir kısmında tiroid hormonları normalin üst sınırında veya biraz üstünde olabilir ve böyle hastalarda düşük TSH veya TRH'ya yetersiz TSH yanıtı, tirotoksikoz tanısını koydurur. TMNG tedavisinde genellikle I–131 tercih edilir. GH'nın aksine 20–30 mCi gibi daha yüksek dozlar kullanılır. Radyasyon tiroiditine bağlı tirotoksikoz alevlenmesini önlemek için, hastaların ötiroid oluncaya kadar, antitiroid ilaçlar ile hazırlanması gerekir. Retrosternal guatr ve bası belirtileri olan TMNG'de cerrahi tedavi tercih edilir (38,39,41).

2. 7. HİPERTİROİDİ TANISI

Hipertiroidi tanısına yönelik araştırma yöntemleri oldukça gelişmiştir. Tanıda klinik, laboratuar çalışmalarından (tiroid fonksiyon testleri ve görüntüleme yöntemlerinden) faydalanılır. Bu üç parametre iyi kullanılırsa hastaların çoğunda hem tiroidin fonksiyonel durumunu değerlendirmek, hem de varsa fonksiyon değişikliğinin nedenini bulmak mükündür (22,37,43).

2. 7. 1. KLİNİK TANI

Belirgin hipertiroidinin klinik bulguları iyi değerlendirildiğinde, hemen hemen tanı koydurucudur. Ancak klinik bulgular hastadan hastaya farklılık gösterebilir. Yaşlı hastalar daha az klinik bulgu verirler. Başlıca klinik şikâyetler; ısı intoleransı, terleme, mental aktivitede yavaşlama ve emosyonel bozukluk, letarji, kas güçsüzlüğü, uyku düzeninin bozulması, iştah artması, kilo kaybı, dışkılama alışkanlıklarında değişiklikler, disfaji, dispne olarak sayılabilir (32,40).

Fizik muayenede, nabız ve boyun muayenesi, deri ve saç değerlendirmesi yapılmalıdır. Fizik muayenede tiroid nodülü ve/veya nodülleri ile sayısı tesbit edilebilir.

2. 7. 2. LABORATUAR ÇALIŞMALARI

Tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde en sık kullanılan testler radyoimmunoassay yöntemi ile T_3, T_4, TSH, otoimmun antikorlar, ultrasonografi ve sintigrafidir (37,38,46).

2. 7. 2. 1. Serum Tiroid Hormon Seviyelerinin Ölçümü

Hipertiroidide TT_4, sT_4, TT_3, sT_3 düzeyleri birlikte yükselir. Bazı hastalarda TT_3 ve sT_3 seviyeleri yükselir, bu duruma T_3 toksikozu denir. Böyle bir durum toksik adenomlarda, hipertiroidinin başlangıcında ve iyot eksikliğinde görülür (37,46).

2. 7. 2. 2. Serum TSH Düzeyi

TSH salgılayan hipofiz adenomu ve tiroid hormonlarına hipofiz direnci gibi çok nadir durumlar dışında, hipertiroidide genellikle TSH düzeyi baskılanmıştır (37,46).

2. 7. 2. 3. Tiroid Ultrasonografisi

Yüksek çözünürlüklü USG ile tiroid bezine ait hastalıkların birçoğu radyasyona maruz kalmadan, kolay ve ucuz, güvenilir olarak teşhis edilebilmektedir (41). USG ile tiroid nodüllerinin kistik veya solid yapıda olup olmadığının anlaşılmasının yanında, bezin büyüklüğü, hacmi ve nodülün büyüklüğü ölçülebilir (47,48).

2. 7. 2. 4. Nükleer Tıp Çalışmaları:

Tiroid fonksiyonlarının ve hormon sentezinin değerlendirilmesinde kullanılan bir laboratuar yöntemidir. Bu uygulamada iyotun birkaç izotopu kullanılır. Bunlar ^{131}I, ^{132}I, ^{123}I dür. Ancak bunlardan en yaygın kullanılanı ^{131}I dir (1,48).

2. 7. 2. 4. 1. Radyoaktif İyot Tutulumu:

2–15μCi ^{131}I veya 100–350μCi ^{123}I'ün oral veya damar yolundan verilmesini takiben RAİ tiroid bezi ve böbrekler tarafından temizlenmeye başlar. Normalde tutulum ilk 2 saatte %6'nın altındadır. Bu rakam 6. saatte %3–20, 24. saatte ise %8–30 arasındadır. 24 saatten

sonra bu değerler oldukça düşük seviyelerde, 72 saat sonra ise ölçülemeyecek seviyelerdedir. 24 saat içindeki ortalama değer %30'dur. Tutulumun %8'in altında olması hipotiroidi, %30'un üzerinde olması ise hipertiroidi lehinedir. Normalde ilk 6 saatte bu değer %20'nin üzerine çıkmaz (46).

2. 7. 2. 4. 2. Tiroid Sintigrafisi

Bu inceleme ile fonksiyon gören sıcak nodüller ile fonksiyon görmeyen soğuk nodüller ayırt edilebilir. Tiroid sintigrafisinde tercih edilmesi gerekli RAİ izotopu ^{123}I tür. Sintigrafide kullanılan bir başka radyoaktif madde olan ^{99m}Tc ile tiroide verilen radyoaktivite daha düşük (^{99m}Tc'de 0.1rad, ^{123}I'de 2.8rad) olmasına rağmen, tiroid bezinin dışında, barsak, kemik iliği ve gonadlarda ışınlanır. Ayrıca ^{99m}Tc kullanıldığında tiroid karsinomuna ait olan bir nodülde, ^{99m}Tc tutarak sıcak nodül görünümü verebilir. Bu nedenle ^{99m}Tc ile yapılan sintigrafide sıcak nodül saptanırsa inceleme ^{123}I ile yenilenmelidir (46,49).

2. 8. HİPERTİROİDİNİN TEDAVİSİ

Hipertiroidinin amaçlanan tedavisi doğrudan nedene yönelik olmalıdır. Ancak günümüzde hipertiroidiye neden olan hastalıkların (en sık GH ve nodüler guatr) nedeni tam olarak bilinmediğinden bu mümkün değildir. Bu nedenle tedavi tiroid dokusunu yıkmak, tiroid hormon sentez ve salınımını engellemek, hormonların periferik dokulardaki etkilerini engellemeye yöneliktir (50). Bu amaçla 4 ayrı tedavi yöntemi uygulanabilir.

2. 8. 1. Farmakolojik Tedavi

2. 8. 2. Cerrahi Tedavi

2. 8. 3. Ultrasonografi Eşliğinde Alkol Enjeksiyonu

2. 8. 4. Radyoaktif İyot Tedavisi

2. 8. 1. Farmakolojik Tedavi:

Farmakolojik tedavide antitiroid ilaçlar kullanılır. Bunlar; Tiyourasillller (propiltiyourasil), İmidazoller (metimazol, karbimazol) dir. Aynı zamanda kardiyovasküler semptomları azaltmak için tedaviye beta blokörler özellikle propranolol (Dideral®40mg, Proderal® 20mg) eklenebilir. Antitiroid ilaçlar folikül hücresinde tirozinle iyodun organik bağlanmasını engelleyerek T_3 sentezini engeller (36,51,52). Metimazole (Thyromazol® 5mg tablet) propiltiyourasil'den 10 kez daha güçlü, hem de daha uzun yarı ömürlü bir ilaçtır. Başlangıç dozu 0.4mg/kg/gün, idame dozu ise 0.2mg/kg/gündür. Propiltiyourasil (Propycil®50mg tablet) tiroid hormonlarının bez içindeki sentezini ve periferik dokulardaki T_4' ün T_3' e dönüşümünü engeller. Periferik bu etki nedeni ile tirotoksikozun hızlı ilerlediği

olgularda kullanılmalıdır. Başlangıç dozu günlük üç eşit dozda 10 mg/kg olacak şekilde uygulanır. Propranolol 2 hafta sonra klinik düzelme varsa doz azaltılarak kesilir. Propiltiyourasil ise normal T_4 ve TSH seviyelerini sağlayacak seviyeye indirilmelidir. İdame dozu genellikle başlangıç dozunun yarısıdır. Bu ilaçların bulantı, deri döküntüsü, ürtiker, ateş, geçici lökopeni, tad ve koku anormalliği, hepatit, hipoglisemi, periferik nörit, artralji, artrit ve poliarteritis gibi yan etkileri vardır. Propiltiyourasil, K vitamini tedavisine yanıt veren protrombin eksikliğine de neden olur. Metimazolün en ciddi yan etkisi %0.2–0.8 oranında görülebilen agranülositoz ve aplastik anemidir. Bu nedenle ilaç tedavisi sırasında sık sık tam kan sayımı yapılmalı, lökopeni ve anemi görüldüğünde ilaç derhal kesilmelidir (50,51,53,54).

2. 8. 2. Cerrahi Tedavi:

GH'da cerrahinin amacı hipertiroidinin önlenmesi için yeterli dokunun ortadan kaldırılması ve hipotiroidizmin önlenmesi için yeterli dokunun bırakılmasıdır. Günümüzde alerjisi olan, hamile, adölesan ve çocuk, büyük guatr, ablatif tedavi tercih edenler, ya da bu konuda endişeli olan hastalarda kullanılır. Fonksiyonel otonom tiroid nodülü olan hastalarda, hasta 45 yaşından küçük, nodül çapı 4 cm'den büyükse cerrahi tercih edilen bir yöntemdir. Cerrahi mortalite oldukça düşük olup, ancak %1–2 oranında rekürren larengeal sinir yaralanması ve hipoparatiroidizm görülür. Diğer taraftan geçici hipokalsemi, kanama, yara yeri enfeksiyonu, keloid oluşumu, nüks gibi komplikasyonlar görülebilir. Hastaların en az %5'inde tirotoksikoz görülür, Nüks ise cerrahiden yıllar sonra görülebilir. Bu nedenle uygun hastalarda RAİ ilk tedavi seçeneği olmalıdır (2,24,50).

2. 8. 3. Ultrasonografi Eşliğinde Alkol Enjeksiyonu

Toksik adenom tedavisinde alternatif tedavi yöntemi olarak geliştirilmiştir. Haftada bir 2–4 ml %95 etanolün USG eşliğinde nodül içine enjeksiyonundan ibarettir. Uygulama hastalarda kısa süreli boyun ağrısına neden olur. Etanol nodülde sınırlı koagülatif folikül hücre nekrozu yapar. Serum tiroglobulinde belirgin düşme, nodül hacminde ise azalmaya neden olur. Başarılı sonuç elde etmek için uygulamanın ortalama 3 kez tekrar edilmesi gerekir. Yöntem 4 cm'den büyük nodüllere uygulanmaz. Başarı 3. ayda %42.9, 12. ayda ise %66.5 tir (36).

2. 8. 4. Radyoaktif İyot Tedavisi

Dünyada RAİ tedavisi ilk kez 1941 yılında Boston Massachusets'de ^{130}I izotopu ile yapılmıştır. Daha sonra 1946 yılında ^{131}I kullanıma girmiştir. RAİ'un hangi yolla verilmesi tartışmalı olmakla beraber ağızdan kapsül ya da sıvı formda verilebilir (1). Hızlı ve çabuk bir şekilde gastrointestinal sistemden emilebilen RAİ normal inorganik iyotta olduğu gibi tiroid bezinin foliküler hücreleri tarafından hızlı bir şekilde konsantre edilerek organik iyot haline

dönüştürülür. Tiroid bezi tarafından tutulan RAİ'un büyük bir kısmı böbrek tarafından atılırken küçük bir kısmı da tükrük bezleri ve gastrointestinal sistem tarafından tutulur (4,12,26,55). RAİ bir kez tiroid bezi tarafından tutulduktan sonra dağılımı, ışının enerjisi ve tipi, folikül içindeki iyodun dağılımına bağlıdır. RAİ'un total radyasyon dozunun %75–96'sı partiküler radyasyona bağlıdır. Yani foliküler hücrelerin yıkımı beta partikül radyasyonunun sonucudur. Diğer taraftan foliküllerdeki partiküllerin ortalama dağılımı değişkenlik göstermektedir. Bu dağılım beta ışın yayanlara (^{131}I, ^{132}I, ^{133}I ve ^{135}I te olduğu gibi) göre yaymayanlarda (^{123}I,^{125}I gibi) belirgin olarak daha düşüktür. Ortalama foliküler hücre dozu ve ortalama tiroid bezi dozu arasındaki oran ^{125}I' te 0.5 iken, ^{131}I de 0.8 dir. İnsan tiroid bezinde ortalama folikül büyüklüğü 0.2mm (0.01–0.9mm)dir. ^{131}I deki beta partikül 1–2mm mesafedeki hücreleri etkilemektedir. Bezdeki RAİ'un doz oranının etkisi (rad/h) biyolojik etkilerini değerlendirmede temel faktördür (2,36,56,57).

I^{131} Dozunun Hesaplanması

RAİ tedavisinde esas amaç mümkünse tek dozla hastayı ötiroid hale getirirken, hipotiroididen korumaktır. Doz hesaplamasında ve RAİ uygulamasında hastanın yaşı, ek sistemik bir hastalığının varlığı, daha önce tedavi alması (antitiroid ilaç ya da cerrahi), altta yatan hastalık (TA,TMNG) gibi mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Genelde tiroid bezine 5000–15000rad (50–150Gy) veren doz yeterlidir. Bu doz toksik nodüler guatrda daha yüksektir. Bununla beraber hastalara verilecek RAİ dozunun hesaplanmasında birçok yöntem tanımlanmıştır (1,26,33,44,58,59). Bu yöntemlerden bazıları şunlardır;

2. 8. 4. 1. Düşük ve Sabit Doz Yöntemi;

Bu yöntemde hastalara düşük doz (5 mCi) ^{131}I verilir. Bu yöntemde hastalık, hastanın klinik semptomları, bezin büyüklüğü gibi durumlar dikkate alınmadan tüm hastalara sabit dozda RAİ verilir. Bu yöntemde hastalara verilen radyasyon dozu ve hipotiroidi riski düşüktür. Ancak tek dozluk uygulama genellikle ötiroidi için yetersizdir ve tekrarlayan dozlar gerekmektedir (60).

2. 8. 4. 2. Değişken Skala Yöntemi;

Bu yöntemde verilecek doz ayarlaması bezin boyutu ve klinik semptomlar dikkate alınarak ayarlanır. Bez küçük, klinik semptomlar hafif ise 5–10mCi, bez büyüklüğü ve klinik semptomlar orta ise 10-20mCi, bez büyük ve klinik semptomlar ağır ise 20–30mCi ^{131}I verilir. Bu yöntemin amacı ise en uygun RAİ dozunu verip hipertiroidiyi tedavi ederken, yan etkininde en düşük olmasını sağlamaktır (52,60).

2. 8. 4. 3. Yüksek Doz Yöntemi;

Bu yöntemde 20–30mCi ^{131}I verilir. Bu yöntemde de bezin büklüğü ve klinik semptomlar gibi parametreler dikkate alınmaz. Hipertiroidizm ve klinik semptomlar çabuk kontrol altına alınabilir ancak hipotiroidi görülme sıklığı yüksektir. Bu uygulama genellikle çabuk ve kesin tedavi edilmesi gereken ve hipotiroidi sağlanması uygun olan hastalarda uygulanır (52,60).

2. 8. 4. 4. Gland Büyüklüğüne Göre Hesaplama;

Bezin hacmi, klinik muayene, USG ve/veya sintigrafi ile belirlenir. Bezin ağırlığına göre gram başına sabit bir RAİ aktivite dozu verilir. Bu amaçla genellikle 80–200μCi/g olacak şekilde RAİ verilir (1,36,52,60,61).

Tiroid bezinin ^{131}I tutulumu ve ağırlığına göre verilecek doz hesaplaması şu şekilde yapılır;

Doz (μCi) = Tiroid bezinin ağırlığı(g) x 80–200 μCi/g / % uptake

RAİ tedavisi alan hastalar, tedavi sonrası 8 gün, çocuklar ve hamile kadınlardan uzak tutulmalı. Toplu taşıma araçlarına bindirilmemeli, ayrı bir odada yatmalı, kullandığı tuvaletler bol su ile yıkanmalı (1,52,60).

RAİ ilk olarak hücrelerde inflamatuar yanıt oluşturur, daha sonra ise nekroza neden olur. Bazen bezde geçici hassasiyete neden olabilir. RAİ tedavisini takip eden 8–10. günlerde yıkılan foliküllerden açığa çıkan depo hormonlar geçici hipertiroidiye neden olarak tablonun kötüleşmesine neden olabilir. Açığa çıkan hormonların neden olduğu geçici klinik semptomlar ß blokerlerle kontrol altına alınabilir.

İnflamatuar süreçte histolojik olarak; epitelyumde şişme, ödem, lökositoz, nekroz, hücre çekirdeklerinde değişiklikler görülür. Bu süreç ilerleyen yıllarda kronik inflamatuar yanıt, fibrozis ve atrofi ile sonuçlanır (2).

2. 9. RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİNİN ENDİKASYONLARI

RAİ tedavisinin başlıca endikasyonları; Başta TA, TMNG olmak üzere, diffüz toksik guatr (GH), non-toksik diffüz guatr, non-toksik multinodüler guatr, non-toksik tek nodüllü guatr (Otonom sıcak nodül) dır. GH'da tiroid krizinden hastaların korunabilmesi için RAİ tedavisinden yaklaşık 1 hafta önce antitiroid ilaçların kesilmesi gerekmektedir. Bu uygulama ayrıca tiroid krizinin kalp üzerindeki etkilerini de engelleyecektir.

Ayrıca RAİ tedavisi nüks olgularda ve her yaş hastada uygulanabilir. Ancak 10 yaşın altındaki çocuklarda özel durumların dışında uygulanmamaktadır (1,2,61,62).

2. 10. RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİNİN KONTRENDİKASYONLARI

Gebelik ve emzirme RAİ tedavisi için kesin kontrendikasyonlardır. Bu nedenle reprodüktüf dönemde kadınların gebe olmadıkları kesinleştirilmelidir. Ayrıca zorunlu tıbbi bir durum yoksa gebelik tedavi sonrası 6 ay geciktirilmelidir. Diğer taraftan RAİ anne sütünde 8-10 hafta kalabilmektedir, bu nedenle emzirme durumunda verilmemeli ya da bu durum göz önünde bulundurulmalıdır (2,36,62).

Birçok tiroid merkezi, yan etkilerini dikkate alarak RAİ tedavisini genç hastalarda uygulamamaktadır. Ayrıca Amerikan Tiroid Derneği bu durumu kontrendikasyonlar arasında kabul etmektedir. Ayrıca subakut tiroidit, doğum sonrası tiroidit, pitüiter hipertiroidizm ve tiroid rezistansı RAİ tedavisi kontrendikasyonları arasındadır (52,63).

2. 11. HASTA SEÇİMİ

1-**Graves' Hastalığı:** RAİ tedavisi uygun ve kalıcı bir tedavi yöntemidir. Özellikle hasta yaşlı, cerrahi kontrendike, antitiroid ilaçların alınmasında uyum sorunu varsa, antitiroid ilaçların özellikle uzun süreli kullanımına bağlı yan etkiler (ilaç etkileşimi, lökopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma) gibi mevcutsa RAİ başarı ile uygulanabilir. Ayrıca diğer tedavilerin (cerrahi ve antitiroid ilaçlar) etkisiz olduğu durumlarda da başarı ile uygulanabilir (57,61–63).

2- **Toksik Nodüler Guatr (TA, TMNG)**: Hastada tiroid kanseri ekarte edildiğinde başarı ile uygulanabilir. Özellikle cerrahinin güç olduğu (trakeal deviasyon ya/ya da basıya neden olan dev guatr) olgularında uygulanır. Hatta cerrahinin kontrendike olduğu durumlar, hastanın kendi isteği, ekonomik nedenler ve yaşlı hastalarda ilk tercih olarak uygulanabilir.

2. 12. HASTA HAZIRLIĞI

Tedavi öncesi şiddetli tirotoksikozu olan hastalar, tiroid fırtınası riski olanlar ve yaşlı hastalar mümkünse ötiroid hale getirilmelidir. RAİ tedavisi öncesi kalp yetmezliği ve atrial fibrilasyonu olan hastalara semptomatik medikal tedavilerine uygun diüretik ve antiaritmik ilaçlar da eklenmelidir. Semptomatik hastalarda (taşikardi ve tremor gibi) beta blokerler kullanılabilir. Toplam 10–80 mg olan günlük doz üçe bölünerek verilir.

Kadınlarda hamilelik sırasında RAİ tedavisinin kontrendike olduğu hatırlatılmalı, ayrıca uygulamadan sonra da 6 ay gebe kalınmaması gerektiği anlatılmalıdır. Tedavi öncesi hastalara çocuk ve diğer aile bireylerinin radyasyondan korunması ile ilgili bilgiler verilmelidir. Verilen dozla ilişkili olmak üzere izin verilen temas süresi, uzaklığı belirtilmeli, tuvalet, banyo ile ilgili önlemler alınmalıdır.

Korunmada tedavi sonrası ilk günün önemli olduğu vurgulanmalıdır. Hastalara tedavi sonrası RAİ'un çok düşük miktarının tükrükte bulunduğu dolayısı ile tedavi sonrası 2–4 gün yiyecek, içecek ve yataklar paylaşılmamalıdır. RAİ'un büyük kısmının idrarla atıldığı düşünülerek tuvalet temizliği özellikle vurgulanmalıdır.

Özellikle çocuklar olmak üzere temas mümkün olduğunca kısa tutulmalı, fiziksel temastan kaçınılmalıdır. Toplu taşıma araçları mükünse kullanılmamalı, zorunluluk yoksa uzun yolculuk yapılmamalıdır. Hastalar işe gitmemeli, gitmek zorunda ise iş yeri ile ilgili düzenlemeler yapılmalı, iş yerinde çocuk ve hamileler uzak tutulmalı, çalışma saatleri düzenlenmeli ve kısa tutulmalıdır. Tedavi günü ve ertesi gün hastanın bol su alması sağlanmalıdır. Tükrük salgısını arttırmak için ilk 24–48 saat boyunca hastaların sakız çiğnemeleri ya da limon yemeleri önerilmelidir.

Antitiroid ilaçlar RAİ'un etkinliğini azalttığı için tedaviden 10 gün önce kesilmelidir. Ancak ilacın kesilme süresi halen tartışmalıdır. Antitiroid ilaç tedavisi en az 2–3 gün önceden kesilmeli, tedaviden sonra gerekirse 5–7 gün verilmemelidir. Radyoaktif iyot tutulumu ters orantılı olarak hastanın iyot havuzu ile ilişkilidir. Bu nedenle tedavi öncesi iyot havuzunun azaltılması için 10 gün süre ile düşük iyot diyeti önerilmektedir. Hastalar tedavi öncesi 4–6 saat aç kalmalı, tedavi sonrası 2 saat katı, 1 saat sıvı gıda almamalıdır.

Hastalara tedavi öncesi tedavinin yan etkileri, öncesi ve sonrasında uyulması gereken kurallar ve bunların önemini içeren formlar verilmelidir. Tedavi öncesi tüm hastalardan imzalı izin formları alınmalıdır (2,12,26,52).

2. 13. RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİNİN SONUÇLARI

Tedavinin sonuçları tiroid fonksiyonunun başlangıç seviyeleri, tiroidin büyüklüğü, tiroid içindeki RAİ'un turnoveri ve RAİ dozundan etkilenir. Altta yatan hastalığın etkisi tartışmalıdır, fakat TSH reseptör antikor varlığı tedavinin başarısını etkiler. Tedavi öncesi antikor seviyesi kalıcı hipotiroidili hastalarda anlamlı olarak daha yüksektir. GH'da tiroid volümü aşamalı olarak (6. ayda %67, 12. ayda %76) azalır.

Tedaviden sonra 6–8 hafta içinde hastaların %50–75'inde tiroid bezi küçülür. Ve sıklıkla normal tiroid fonksiyonu veya geçici hipotiroidi gelişir. Hipotiroidi doza bağlı olup zamanla azalır. Örneğin 50–75μCi/g RAİ alan hastaların %30–50'de hipotiroidi 1 yıl devam eder. Bu oran 150–250μCi/g RAİ alan hastalarda %40–80'dir. Hastalar genel olarak değerlendirildiğinde; tek doz sonrası %80–90 ötiroidi olur, %10–20 hastada 2. doz uygulaması gerekir. İkinci veya ilave doz uygulaması ilk uygulamadan 6–12 ay sonra yapılmalıdır (2,50,64).

2. 14. RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİNİN YAN ETKİLERİ

RAİ tedavisinin yan etkilerini erken ve geç dönem yan etkiler olarak iki başlık altında inceleyebiliriz.

2. 14. 1. Erken Yan Etkiler;

Göz Üzerine Yan etkiler: Var olan göz hastalıklarının durumunun kötüleşmesi olup düşük oranlarda (%3–5) görülmektedir (2,24,65).

Geçici Tiroid Bezinde Ağrı; RAİ tedavisinden 1–3 gün sonra ortaya çıkar. Oluşan tiroidite bağlı olup genellikle non- steroid antienflamatuarlara yanıt verir (56,66).

Bulantı; RAİ tedavisine sekonder gelişen gastrit nedeni ile oluşur. Antiemetiklere yanıt verir.

Tiroid Krizi; RAİ'un yıktığı hücrelerden ortaya çıkan hormon salınımına bağlıdır. Genellikle tedaviden sonraki ilk iki hafta içinde ortaya çıkar. Genellikle subklinik seyreder. Şiddetli tirotoksikoz ve çok büyük guatrlarda risk daha yüksektir. Bu koşullarda tedavi öncesi birkaç hafta antitiroid ilaç kullanılarak hormonların baskılanması sağlanmalıdır (5).

Geçici Hipokalsemi

Geçici Hipoparatiroidi

Şiddetli boyun şişliği ve treakeal kompresyon; Çok büyük guatrlarda görülür. Kortikosteroid ve antienflamatuarla kolayca kontrol edilir. Genellikle yüksek doz RAİ tedavisinden sonra görülür.

Vokal kord paralizisi (2).

2. 14. 2. Kalıcı Yanetkiler

Hipotiroidizm: Aslında yan etkiden çok tedavinin kaçınılmaz ya da beklenen bir sonucudur**.** Hipotiroidi büyük oranda RAİ dozuna bağlıdır. Hipotiroidi yalnızca doz ile değil, immunolojik nedenlerle de ilişkilidir. Örneğin antitiroid antikorların yüksek olduğu hastalarda hipotiroidi gelişme ihtimali daha yüksektir. Hastalarda kalıcı hipotiroidi yanında hastaların 1/3'ünde ilk yıl içinde geçici hipotiroidi gelişebilir (2,67). Genellikle yeterli miktarda tiroid

hormon üretimi normale döner. Geçici hipotiroidide tiroidin iyotu yakalaması normal iken, organifikasyonda bozukluk vardır. Bunun nedeni kalıcı TSH supresyonu veya geçici tiroid hasarıdır. Kalıcı hipotiroidide ise iyodun yakalanması bozulur ve bu geri döndürülemez. Geçici hipotiroidi oranı çalışmalalarda %29–90 olarak gösterilmiştir (4,50,59,67–69). Eğer hipotiroidi 2 aydan daha fazla sürerse kalıcı hipotiroidi olarak değerlendirilir. Daha önceki yıllarda hipotiroidi, tedavi sonrası erken dönemde ortaya çıkmakta idi. Hipotiroidi oranı ilk 1 yıl içinde %1–90 oranındadır. Bu oran sonraki yıllarda %2–3 daha artar. Ancak belirtilen oranlar hastalık ve verilen RAİ dozu ile ilişkili olarak çok farklılık göstermektedir. Örneğin bu oranı %8 olarak bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Diğer taraftan TA veya TMNG'ı olup RAİ tedavisi uygulanan hastalarda bu oran %1–64 arasında bildirilmektedir. Ayrıca 80Gy dozunda RAİ alan hastalarda %7.8, 100Gy alanlarda %64 olarak bildirilmiştir (4,50,58,59,67–70).

Tiroid ve Diğer Organların Tümörleri: Hipertiroidide RAİ tadavisinin birçok avantajının yanı sıra özellikle çocuk ve gençlerde uygulanması hala tartışmalıdır (2). RAİ'un tiroid kanserlerini arttırdığını gösteren çalışmaların yanı sıra, tiroid kanser oranının normal popülasyondan yüksek olmadığını savunan çalışmalarda bulunmaktadır (18,50,71). Özellikle 5 yaş altı çocuklara uygulanan RAİ tedavisinin tiroid kanseri riskini arttırdığı yönünde çalışmalar bulunmaktadır (2). RAİ tedavisi sonrası görülen tiroid kanserleri tedaviden yıllarca sonra ortaya çıkar (ortalama 10–20 yıl), bu nedenle hastaların uzun yıllar yakından takip edilmesi gerekmektedir. Tümörlerin geç ortaya çıkmasının nedeni ise normal tiroid hücrelerinin bölünme hızının çok yavaş olmasıdır. RAİ tedavisi sonrası 10–20 yıllık takiplerde tiroid kanser riski 1/200 olarak bildirilmektedir (55).

Ancak kanser görülme süresi çocuklarda daha kısa ortalama 10.5 (3.6–30.8) yıl olarak gösterilmiştir (56). Tedavi sonrası histolojik olarak papiller tip tiroid kanserinin daha sık görüldüğü bildirilse de sonuçlar tartışmalı olup, daha uzun süreli, daha fazla sayıda hastanın yakın takibi gerekmektedir (55). Aynı şekilde hangi nedenle RAİ tedavisinde tiroid kanseri riski yüksek olduğu konusu da tartışmalıdır. Bazı çalışmalar GH nedeni ile RAİ tedavisi alan hastalarda bu oranın yüksek olduğunu göstermiştir (55). GH nedeni ile cerrahi uygulanan ve RAİ tedavisi alan hastalardaki kanser riski karşılaştırıldığında bu risk RAİ tedavisinde 10 kat daha fazladır. GH'da ortaya çıkan tiroid tümörleri daha agresif seyretmektedir (55,56,72,73).

Diğer taraftan TMNG nedeni ile RAİ tedavisi alan hastalarda kanserden ölüm riskinin daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalarda bulunmaktadır (74). Tirotoksikoz nedeni ile RAİ tedavisi alan hastalarda tiroid kanser riski ile normal populasyon arasında belirgin fark olmadığını gösteren çalışmalarda bulunmaktadır (50,74–76).

RAİ'un tiroid dışında biriktiği başlıca organlar tükrük bezi, mide, gonadlar ve mesanedir. Çalışmalar RAİ tedavisi alan hastalarda bu organlardaki kanser insidansı ve kansere bağlı mortalitenin arttığını göstermiştir. Diğer taraftan solunum, lenfatik sistem ve hematopoetik sistemde hem insidans hemde kansere bağlı mortalitenin düştüğü gösterilmiştir. Ancak bunlar kesin veriler olmayıp daha geniş seriler ve uzun süreli takipler gerektirmektedir. Yakın zamanda meydana gelen Çernobil kazasından elde edilen veriler radyasyona maruz kalma yaşının kanser gelişme insidansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Yaş ne kadar küçük olursa görülme sıklığı o kadar yüksek olmaktadır (50,76–79).

Terotojen etki ve Kromozom hasarı: Gebelik ve gebelik şüphesi RAİ tedavisi için mutlak kontrendikasyondur. Gebeliğin 10. haftasından önce verilen RAİ fetus tiroidi tarafından konsantre edilemiyeceğinden, fetus zarar görmeyebilir. Ancak bu tarihten sonra verilen RAİ fetus tiroidi tarafından tutulacağından bez zarar görür ve hipotiroidi oluşur. Tedavi dozunda RAİ verilen hastaların kromozomlarında bozukluklar gösterilmiştir. Ayrıca 20mCi dozunda RAİ verilen hastaların kromozomlarında minör kırılmalar gösterilmiş, ancak bunların klinik önemi belirlenememiştir (50,69,80).

2. 15. KEMİK YAPI

Kemik yapının yaklaşık %30'u organik matriks, %70'i de inorganik tuzlardan oluşur. Organik komponent kuru ağırlığının %35'ini oluşturur. Bunun %90–95'ini kollajen tipI geri kalanını da sülfatlı glikozaminoglikanlar; kondroitinsülfat, keratansülfat, hyaluronik asit, proteoglikanlar ve agregatları, glikoproteinler; osteonektin, osteokalsin, osteopontin, kemik sialoproteini oluşturur (12,23,26).

2. 16. KEMİK KÜTLESİNİ ÖLÇME TEKNİKLERİ

Osteoporoz tanısı ve tedavisinin değerlendirilebilmesi için kemik mineral yoğunluğunun kantitatif olarak ölçülmesine ihtiyaç vardır. Bu amaçla geliştirilmiş olan topuk ultrasonografisi, dual enerji X–ışını absorbsiyometri ve kantitatif bilgisayarlı tomografi yöntemleri günümüzde kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir. Belirtilen yöntemlerin dışında, X-ışını absorbsiyometri, nötron aktivasyon yöntemi, kemik sintigrafisi ve kantitatif magnetik rezonans görüntüleme gibi metodlar da mevcuttur (81,82).

Belirtilen yöntemlerin büyük çoğunluğunun çalışma sistemi gama ışını, X ışını ya da ultrason dalgalarının kemik dokusunu geçerken bir kısmının kemik tarafından absorbe edilmesi, kalan

miktarlarının ise hesaplanarak kemik mineral içeriğinin saptanması esasına dayanmaktadır. Rutin klinik uygulamalarda menopoz dönemi kadınlarda ve tüm hipogonadal hastalarda kırık riskinin belirlenmesi ve antirezorptif tedavi takibi kortikosteroid tedavisi almakta olan hastalarda fraktür riskinin saptanması, asemptomatik primer hiperparatiroidili hastalarda, tiroid hormon fazlalığı durumlarında, böbrek yetmezliği veya karaciğer fonksiyon bozuklukları durumlarında kemik mineral yoğunluğu ölçüm endikasyonu mevcuttur (83–85).

Kemik yoğunluk ölçümünde kullanılan teknikler şu şekilde sıralanabilir (86);

1- Radyografiler

2- Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA)

3- Single Photon Absorbsiyometri (SPA)

4- Dual Photon Absorbsiyometri (DPA)

5- Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (QCT)

6- Speed Of Sound (SOS) ve Broad Band Ultrasonic Attenuation (BUA) parametrelerini içeren ultrasonografik ölçüm

7- Single Enerji X-Ray Absorbsiyometri (SXA)

Foton Absorbsiyometri Yöntemleri

Foton absorbsiyometri yöntemleri gama ya da X-ışını absorbsiyonuna göre iki farklı şekilde çalışmaktadır.

Kantitatif Magnetik Rezonans Görüntüleme

Kemik minerali ile kemik iliği arasındaki manyetik sinyal farklılığına dayanan kantitatif MR teknolojisi normal trabekülasyon ile osteoporotik trabekülasyonu ayırt etmeye olanak sağlamaktadır (87).

Kemik Sintigrafisi

Osteoporoz tanısında ve değerlendirilmesinde kemik sintigrafisinin rolü sınırlıdır (33,88,89).

Kantitatif USG

Ultrasonografik dalgaların dokular arasından geçerken uğradığı fiziksel değişimler esas alınarak geliştirilmiş bir yöntemdir. Kantitatif USG de kemik yoğunluğu hesaplamasında kullanılan vücut bölgesi kalkaneus bölgesidir. Vertebra gibi medikal tedaviye cevapta en duyarlı olan trabeküler kemikten zengin yapıların değerlendirilmesinin mümkün olmaması önemli bir dezavantajıdır (88,89).

Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi

Kantitatif bilgisayarlı tomografi ile kemik yoğunluğunun ölçülmesi X-ışını absorbsiyometri ile aynı prensibe dayanmaktadır. SPA, DPA ve DEXA yöntemlerinde planar ölçüm yapılmakta ve kemik mineral dansitesi değerleri gr/cm^2 cinsinden hesaplanmaktadır.

Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi yöntemi ile KMY saptanması işlemi lomber bölgedeki birkaç vertebranın düşük dozda çok kısa süre içerisinde elde edilebilen BT kesitlerini içermektedir. Bu yöntem ile vertebranın fraktür riski DEXA'ya göre daha iyi tahmin edilebilmektedir. KMY değerlendirilmesinde hassas bir yöntem olmasına rağmen, pahalı olması ve hastaların nispeten daha yüksek radyasyona maruz kalması gibi dezavantajları vardır (86–91).

2. 17. DUAL ENERJİLİ X-IŞINI ABSORBSİYOMETRİ (DEXA)

Günümüzde kemik yoğunluğu ölçümünde en yaygın olarak kullanılan yöntem DEXA'dır. DEXA yöntemi tanısal ölçümlerde en uygun seçenek olup KMY tarama yöntemleri arasında önceliğini korumaktadır (85). DEXA Dünya Sağlık Örgütünün osteopeni ve osteoporoz sınıflandırması için kullandığı kriterler içerisinde yer almaktadır.

DEXA iki farklı enerji seviyesindeki X-ışınlarının vücut içindeki atenüasyon profillerinin ölçümü prensibine dayanmaktadır. Düşük enerjili ışınlar sadece yumuşak dokuları geçebilirken, yüksek enerjili ışınlar hem yumuşak dokuyu hem de kemik dokusunu geçerek dedektöre ulaşırlar. Düşük enerji seviyesindeki atenüasyon değerinden yüksek enerji seviyesindeki atenüasyon değeri çıkartılarak yumuşak dokunun etkisi ortadan kaldırılmaktadır. Bu sayede kemik ve yumuşak dokuyu geçebilen yüksek enerjili ışınların ne kadarının yalnızca kemiğe ait olduğu hesaplanabilmektedir. Netice olarak KMY ölçüm yapılan alandaki kemik mineral dansitesi olup birimi gr/cm^2 dir. KMY ölçümü için yüksek uzaysal çözünürlük gerekmediğinden, hastaya verilen radyasyon dozu çok düşüktür.

Osteoporoz belirlenmesi için ideal iskelet sistemi bölgesinin seçimi tartışma konusu olmakla birlikte, osteoporotik değişikliklerin saptanmasında kemik turnover'ının en yüksek olduğu bölgelerin (trabeküler kemik) incelenmesinin en hassas sonuçlar vereceği hakkında fikir birliği mevcuttur. Yapılan longitudinal çalışmalar, ölçümü yapılan iskelet sistemi alanlarının (vertebra, femur, radius, kalkaneus veya tüm vücut) herhangi bir yerdeki fraktür riskinin saptanmasında yararlı olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte belirli bir bölgedeki fraktür riskinin belirlenmesinin en doğru yöntemi, bu bölgedeki KMY değerinin hesaplanmasıdır (33,86,87,89).

Lomber vertebra: Lomber vertebra KMY ölçümü için hasta çekim masasına sırt üstü yatırılır. Lomber lordozu azaltmak için, hastanın dizlerinin altına uygun aparatlar yerleştirilerek, kalça ve diz hafif fleksiyona getirilir. DEXA sistemlerinde genel olarak L1-L4 vertebralar posterior-anterior veya anterior-posterior projeksiyonda tetkik edilirler.

Osteofitik oluşumlar abdominal aortadaki kalsifikasyonlar, dejeneratif faset hipertrofisi ve dejeneratif disk hastalığına bağlı intervertebral disk aralığının daralması gibi nedenler posterior-anterior projeksiyondaki incelemelerde KMY değerlerinin olduğundan yüksek çıkmasına neden olabilirler. Bu durum özellikle yaşlı hastalarda DEXA yönteminin önemli bir eksikliğini oluşturmaktadır. Bu nedenle lomber vertebralar için lateral projeksiyonda DEXA inceleme tekniği geliştirilmiştir.

Lateral DEXA incelemeleri kortikal kemiği oluşturan vertebra oluşumlarını ekarte ederek, trabeküler kemiği oluşturan vertebra korpusunun yoğunluğunun değerlendirilmesine olanak vermektedir. Bu nedenle vertebra korpusunun değerlendirilmesinde lateral DEXA ölçümleri, standart posterior-anterior DEXA ölçüm sonuçlarına göre daha anlamlıdır. Bununla birlikte lateral DEXA yönteminde L4 seviyesinde iliak krest ve L2 seviyesinde kostalara bağlı oluşabilen üst üste binme sonucu, ölçülen kemik dansitesi gerçek değerinden hafifçe yüksek bulunabilir (33,86,89).

Proksimal femur: Proksimal femur KMY incelemesinde femur boynunu çekim masasına paralel hale getirmek için femura hafif abdüksiyon ve internal rotasyon yaptırılır. Proksimal femur DEXA incelemesi ile femur boynu, trokanter, Wards üçgeni ve total kalça KMY ölçümleri yapılabildiği gibi proksimal femur geometrisini gösteren kalça eksen uzunluğu ve boyun şaft açısı gibi parametrelerin de değerlendirilmesi mümkündür. Bunlardan femur boynu KMY değeri osteoporoz tanısında en sık kullanılan kalça parametresidir (33,86–89).

Periferik bölgeler: Periferik bölgelerin KMY ölçümlerinde distal radius, falankslar ve kalkaneus kullanılmaktadır. Distal radiusun DEXA incelemesinde radiusun ultradistal, distal (mid-radius) ve radius şaftı (1/3radius) kısımlarının KMY incelemesi yapılır. Bunlardan ultradistal bölge trabeküler kemiğin en fazla bulunduğu kısım olması nedeniyle ön kol KMY değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

Tüm vücut incelemesi; Tüm vücut DEXA incelemesi tüm iskelet sistemine kapsamlı bir bakış sunabilmesi açısından ilginçtir. Tüm vücut DEXA taraması kafatası, kollar, kostalar, dorsal lomber vertebralar, pelvis ve alt ekstremite subgrupları ile birlikte tüm iskeletin KMY değerlerini verebilmektedir. İki farklı enerjideki X ışınlarının atenüasyon oranları üzerinden yağ dokusu ve kemik dokusunun ayrı ayrı kitleleri hesaplanabilmektedir (33,86–89).

KMY Değerlerinin Yorumlanması

DEXA yöntemi kullanılarak elde edilen KMY değerleri ve kırık varlığı dikkate alınarak WHO tarafından normal, osteopeni, osteoporoz ve yerleşmiş osteoporoz tanımları yapılmıştır. **SD**: Standart sapma değerleri genç erişkin KMY ortalamalarına göredir. Normalden her bir standart sapma %10-15'lik kemik mineral kaybına ve kırık riskinin iki kat artmasına karşılık

gelir. KMY skorlarının yorumlanmasında istatistiksel bilgiler (T ve Z skorları) kullanılmaktadır.

T-skoru: Ölçülen KMY-Genç erişkin KMY/Genç erişkin standart deviyasyonu formülü ile hesaplanır. T skorundaki belirgin azalma, KMY değerinde önemli bir azalmayı ve artmış fraktür riskini göstermektedir. (33,86–89).

Z-skoru: Ölçülen KMY-Kendi yaş grubu KMY/Kendi yaş grubu standart deviasyonu formülü ile hesaplanır. Rutin klinik uygulamalarda osteoporoz tanısında T skorunun kullanılmasından dolayı, Z skoru ölçümünün güncel kullanımı tartışmalıdır. Bununla birlikte örneğin çok negatif bir Z skoru, kendi yaş grubundaki emsallerine göre, bireyin KMY'sinin daha kırılgan olduğunun göstergesidir. Böyle bir durumda, hastada örneğin hiperparatiroidi gibi daha ileri bir araştırmayı gerektirebilecek herhangi bir patolojiye ait sekonder bir bulgu olabileceği konusunda uyanık olunmalıdır. Otuz yaşın altındaki genç hastalarda Z skoru kullanımı daha uygun görülmektedir.

Z skorunun +1 olması, bireyin kendi yaş grubuna göre kemik mineral yoğunluğunun % 10 fazla olduğunu göstermektedir. Buna karşılık Z skorunun -2 olması, bireyin kendi yaş grubuna göre kemik mineral yoğunluğunun %20 düşük olduğunu göstermektedir. KMY değerindeki azalmaya bağlı olarak osteoporotik fraktür riskinin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir. Kemik mineral yoğunluğunda 1 Standart sapma düzeyindeki azalma fraktür riskindeki iki kat artışa karşılık gelmektedir. Bireylerde kemik fraktürü gelişimi yaşam kalitesinin bozulmasına, mortaliteye ve morbiditeye neden olmaktadır. Kalça ve vertebra bölgesinden yapılan DEXA ölçümleri ile elde edilen düşük KMY sonuçları, fraktür gelişiminin tahmininde kullanılan risk faktörleri içerisindeki en önemli parametrelerdir. Vertebra ve kalçanın önemli ölçüm alanları olması, bu alanlarda osteoporotik fraktürlerin sık olarak ortaya çıkması nedeniyledir. Kalça fraktür riski değerlendirilmesinde proksimal femur KMY ölçümü en güvenilir yöntemdir (84,85). Hastanın osteoporoz tedavisine verdiği cevabın izlenmesinde ise vertebra korpuslarındaki metabolik olarak aktif kemik mevcudiyeti (trabeküler kemik) nedeniyle, vertebra KMY ölçümü daha duyarlıdır.

DEXA'nın kesinlik değeri %0.5–2, doğruluk değeri %3–5 olup; KMY ölçüm zamanının kısa olması ve hastaya verdiği radyasyon dozunun akciğer grafisinin %10'u gibi düşük düzeylerde olması ve lateral vertebra incelemesine olanak tanıması gibi avantajları vardır. Bununla birlikte yumuşak doku içeriğinin bireyler arası değişkenlik göstermesinden dolayı DEXA'nın doğruluğu sınırlanabilmektedir. Yüksek hidrojen içeriği nedeniyle, yağ dokusunun atenüasyon katsayısı diğer yumuşak dokulardan farklıdır. X ışınlarının yolları boyunca

karşılaştıkları yumuşak doku kompozisyonlarındaki farklılıklar, kemiğe komşu yumuşak doku referansıyla kıyaslandığında KMY ölçümünde hatalara neden olabilmektedir.

T-skoru: hastada osteoporoz olup olmadığını gösterir. Z-skoru, hastanın kemik kütlesinin yaşı için uygun olup olmadığını veya diğer faktörlerin aşırı düşük kemik kütlesine katkıda bulunabileceğini gösterir. Mutlak KMY g/cm² cinsinden ifade edilen esas kemik dansitesidir. Longitudinal takipte kemik dansitesindeki yüzdelerin değişimini ölçmedeki en iyi parametredir (33,86–89).

Osteoporoz tanısı nasıl konur?

Osteoporoz tanısı, hastada karakteristik osteoporotik fraktür olduğunda veya kemik dansitometresinde T-skoru: yeterince düşükse konulur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)' nün T-skoru yorumlanması için kriterleri şöyledir:

T-skoru: > (-l) Normal

T-skoru: (-l) ve (-2.5) arasında Osteopeni

T-skoru: < (-2.5) Osteoporoz.

Böylece (-)2.5 tan daha düşük T-skoru fraktür yokken bile osteoporoz tanısı koydurur. Azalmış kemik kütlesinin veya fraktürün osteoporoza bağlı olduğunu ileri sürmeden önce, hekim düşük kemik kütlesinin diğer nedenlerini dışlamalıdır (33,86–89) .

Kemik dansitometre raporu mutlak kemik kütle ölçümlerini (gr/cm^2) verir, bu da referans populasyonları ile karşılaştırılmadıkça klinik olarak verimli bilgi sağlamaz.

Kemik kütlesi ölçümü için hangi kemik seçilmelidir?

Omurganın (anteroposterior veya lateral görüntü), kalçanın, radiusun ve tüm vücudun kemik yoğunluğu DEXA ile ölçülebilir. Kemik kütlesinin herhangi bir iskelet bölgesinden ölçümünün kırık riski ihtimalini tahminde değeri vardır. Fakat kalçanın kemik yoğunluğu kalça kırıklarının en iyi öngörücüsüdür. Kalça kemiği kütlesi ayrıca diğer bölgelerdeki kemik kütle ölçümleri kadar diğer bölgelerdeki kırık ihtimalinin tahmin edilmesini sağlar. Bu nedenlerden dolayı kemik kütle ölçümü için tercih edilen bölge kalçadır. Kemik kütlesi için iskelet bölgeleri arasında bir bölümden ötekine belirgin konkordans (r değeri 0.6 dan 0.7 ye) olsa da, halen değişik bölgelerdeki kemik kütlelerinde osteoporoz tanısı için tek bir kemik kütle ölçümünün güvenilir olmayacağına dair yeterli diskordans vardır. Bu diskordans 65 yaş ve üstü bireylerden çok, erken postmenopozeal popülasyonda daha belirgindir. Osteoporoz veya osteopeni tanısını atlama olasılığını azaltmak için kemik kütlesi mümkünse hem kalça hem omurgadan ölçülmelidir. İleri yaşta, kemik kütlesinin omurgadan ölçümü mümkün olmayabilir, anteroposterior omurga kemik kütlesi, belirgin aort kalsifikasyonları veya dejeneratif eklem hastalığı, osteofitler, ciddi skolyoz veya posterior elemanların faset

sklerozundan dolayı yanlışlıkla yüksek bulunabilir. Benzer olarak, kalça anormalliği veya kalça replasman cerrahisi olan hastaların femurunda kemik kütlesi ölçülemez (89).

Periferik kemik kütlesi (önkol) ölçümü genellikle, postmenapozeal osteoporozu olan bireyin değerlendirilmesine çok az katkıda bulunur, fakat primer hiperparatiroidide görülen aşırı paratiroid hormon aktivitesinin kemik üzerine etkilerinin en iyi değerlendirildiği bölge ön koldur. Dahası, periferik kas kütlesi ölçümlerinin osteoporoz için tedavinin etkilerini izlemede kullanışlı olduğu gösterilememiştir. Osteoporoz tedavisi alan hastaları izlemenin en iyi yolu santral bölgeleri (omurga ve kalça) izlemektir, buralarda remodelling, periferik bölgelere göre çok daha yoğun olur. Osteoporoz için farmakolojik tedavi sıklıkla en çok omurgaya etki eder, daha az olarak kalçaya ve çok az veya hiç denecek kadar ön kola etki eder (9,29,30,33,86–91).

3. AMAÇ VE YÖNTEM

Tiroid hormonlarınının aşırı salınımının metabolizmayı arttırıcı etkisi bilinmektedir. Özellikle menopozdaki bayanlarda kemik resorpsiyon ve formasyon fazlarını kısaltarak, kemikten kalsiyum resorbsiyonunu arttırarak osteoporoza neden olduğu bilinmektedir. Diğer taraftan yüksek doz RAİ'unda kemik metabolizmasına (özellikle kemik iliği) olumsuz etkileri bilinmektedir. Ancak hipertiroidi nedeni ile RAİ tedavisi alan hastalarda, bu tedavinin kemik metabolizmasına etkileri konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Bu nedenle Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında 2007–2008 yıllarında hipertiroidi nedeni ile RAİ tedavisi uygulanan 46 hastanın tedavi öncesi ve sonrası, tiroid fonksiyonları ve kemik dansitometresi ile kemik mineral yoğunlukları değerlendirildi. Tanı klinik, ultrasonografi, tiroid fonksiyon testleri ve sintigrafi ile kondu.

Hastaların RAİ tedavisi almadan önce bazal tiroid fonksiyon değerleri (TSH, sT_3, sT_4) ve kemik mineral yoğunlukları ölçüldü.

Tiroid fonksiyon testleri Roche E 170 cihazında (Roche diagnostic immunoassay analyzers, Manheim, Germany) electrochemi-luminescense immunoassay (ECLIA) yöntemiyle değerlendirildi. Buna göre referans aralıkları; sT_3:3.1–6.8 pmol/L, sT_4:12–20 pmol/L, TSH:0.27–4.2 IU/mL idi.

KMY, kemik dansitometresi (DEXA) ile değerlendirildi. Dansitometrede; total vertabra T skoru, total vertebra Z skoru, vertebra KMY, total femur T skoru, total femur Z skoru, femur KMY değerleri ölçüldü. Çalışmaya osteoporozu olmayan hastalar alındı.

RAİ tedavisi GH için 15mCi, toksik nodüler guatr için 20mCi, TMNG için 25mCi sabit doz şeklinde uygulandı. Sabit doz uygulaması ünitemizde uptake cihazı olmadığı için tercih edildi.

Tedaviden on gün önce hastaların aldığı antitiroid ilaçlar kesildi. Tedavinin yapılacağı gün RAİ emilimini arttırmak için hasta aç olarak çağrıldı. Uygulamadan önce görevli doktor tarafından hastaya gerekli uyarılar, tedavinin başarısı ve olası komplikasyonları hakkında bilgi verildi. Tedavi öncesi ve sonrası hastanın dikkat etmesi gerekli kurallar anlatıldı.

Tedavi öncesi iyot içeren gıdalar almaması, antitiroid ilaçlarını kesmesi sağlandı. Tedavi sonrası ise aşağıda sıralanan bilgiler salık verildi.

1- Tedaviden sonra 2 saat aç kalacak.
2- Bir hafta her gün banyo yapacak.
3- Kullandığı mutfak eşyaları ve giysileri ayrı yıkanacak.
4- Gelişme çağındaki çocuklardan (14 yaş altı) uzak duracak.

5- İnsanlarla arasındaki mesafe 2 metreden uzak olacak.

6- Eşler ayrı yatacak.

7- Tuvalet sonrası bol su dökülecek.

8- Gebelerle aynı ortamda bulunmayacak.

9- Tedavi sonrası bol su ve sulu gıdalar alacak.

10- Tükrük sekresyonunu arttırmak için tedavi sonrası 2 gün sakız çiğneyecek.

Hastaların RAİ tedavisi sonrası 1. yılda tiroid fonksiyon testleri (TSH, sT_3, sT_4) ve KMY değerleri ölçüldü.

Hastaların tedaviye cevaplarını değerlendirmek amacıyla 3.ve 6. ayda tiroid fonksiyon testleri yapıldı.

İstatistiksel Değerlendirme; İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 12.0 programı kullanılarak yapıldı. Sayısal verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov Smirnov ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. RAİ tedavisi öncesi ve sonrası farklılık, normal dağılan veriler için Paired Sample T Testi, anormal dağılan veriler için simetri varsayımı göz önüne alınarak Wilcoxon Signed Ranks testi ile değerlendirildi. Erkek ve kadınlar arasında sayısal veriler karşılaştırılırken, dağılım dikkate alınarak Independent Sample T testi veya Man Witney U testi uygulandı. Normal dağılım gösteren verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama ± SD, anormal dağılım gösteren verilerin ise ortanca, minumum ve maksimum değerleri ile verildi. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Radyoaktif iyot tedavisi uygulanan hastalarda KMY'deki değişiklikleri saptayabilmek amacıyla 2007–2008 yılları arasında I–131 ile tedavi edilen 46 hipertiroidili hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası tiroid fonksiyon testleri ile kemik mineral yoğunluğu ölçümleri yapıldı.

Hastaların 31'i (%67) kadın, 15'i (%33) erkekti. Kadınların ortalama yaşı 58.2±12.2, erkeklerin ortalama yaşı 58.8 ± 8.8, tüm hastaların ortalama yaşı ise 58.4 ± 11.1 idi.

Hastaların 3'ü (% 7) GH, 24'ü (% 52) toksik nodüler guatr, 19'u (% 41) TMNG idi.

Hastaların radyoaktif iyot tedavi öncesi ve sonrası tiroid fonksiyon değerleri ile total vertebra ve femur KMY değerleri genel olarak aşağıda özetlenmiştir.(Tablo II)

	RAİ öncesi	RAİ sonrası	P değeri
TSH IU/mL	0.005 [0.002–1.01]	1.19 [0.02–75]	<0.01
sT_3 pmol/L	12.33±5.80	3.44±0.95	<0.01
sT_4 pmol/L	17.38 [10.58–73.49]	11.33 [3.43–21.20]	<0.01
Total vertebra T skoru	(-)1.15 [(-)2.5–2.5]	(-)0.85 [(-)2.5–2.5]	=0.03
Total vertebra Z skoru	0.33 ±1.33	0.04±1.28	<0.01
Total vertebra KMY(g/cm^2)	0.99 [0.64–1.43]	1.03 [0.77–1.43]	<0.01
Total femur T skoru	(-)1.30 [(-)2.5–1.0]	(-)1.0 [(-)2.5–1.4]	<0.01
Total femur Z skoru	0 [(-)2.1–1.5]	0.30 [(-)1–1.8]	<0.01
Total femur KMY(g/cm^2)	0.83 [0.56–1.09]	0.87 [0.59–1.13]	<0.01

Tablo II: RAİ tedavisi öncesi ve sonrası tiroid fonksiyon testleri ile KMY ortalama değerleri.

RAİ tedavisi öncesi ortalama TSH 0.005 IU/mL (0.002–1.01), ortalama sT_3 12.33 pmol/L± 5.80, ortalama sT_4 17.38 pmol/L (10.58–73.49) olarak ölçüldü.

Kadın ve erkek hastaların RAİ tedavisi öncesi karşılaştırmalı tiroid fonksiyon değerleri (Tablo III)'de verildi.

RAİ öncesi	Kadın	Erkek	P
TSH IU/mL	0.005 (0.004–1.01)	0.005 (0.002–0.015)	NS (p>0.05)
sT_3 pmol/L	11.31±5.32	14.42±6.37	NS (p>0.05)
sT_4 pmol/L	19.13 (11.45–73.49)	15.69 (10.58–41.93)	NS (p>0.05)

Tablo III: RAİ tedavisi öncesi tiroid fonksiyon değerleri. NS: nonsignificant

RAİ tedavisinden bir yıl sonra tiroid fonksiyon değerleri ise; ortalama TSH 1.19 IU/mL (0.02–75), ortalama sT_3 3.44±0.95 pmol/L, ortalama sT_4 11.33 pmol/L (3.43–21.20) olarak ölçüldü.

Kadın ve erkek hastaların RAİ tedavisi sonrası karşılaştırmalı tiroid fonksiyon değerleri (Tablo IV)'de verildi.

RAİ sonrası	Kadın	Erkek	P
TSH IU/mL	1.22 (0.05–35.4)	1.03 (0.02–75)	NS (p>0.05)
sT_3 pmol/L	3.42 ±0.94	3.48±1	NS (p>0.05)
sT_4 pmol/L	11.32 (3.43–21.20)	11.40 (10.25–18.79)	NS (p>0.05)

Tablo IV: RAİ tedavisi sonrası tiroid fonksiyon değerleri. NS: nonsignificant

RAİ tedavisi öncesi total vertebra kemik mineral yoğunluğu değerleri; total vertebra T skoru (-)1.15 [(-)2.5–2.5], total vertebra Z skoru 0.33 ±1.33, total vertebra KMY 0.99g/cm^2 (0.64–1.43) idi.

Kadın ve erkek hastaların RAİ tedavisi öncesi karşılaştırmalı total vertebra kemik mineral yoğunluğu değerleri (Tablo V)'de verildi.

RAİ öncesi	Kadın	Erkek	P
Total vertebra T skoru	(-)1.40 [(-)2.5–2.5]	(-)0.60 [(-)2.5–1.5]	NS (p>0.05)
Total vertebra Z skoru	(-)0.29±1.37	(-)0.41±1.26	NS (p>0.05)
Total vertebra KMY (g/cm^2)	0.96 [0.64–1.43]	1.08 [0.86–1.34]	NS (p>0.05)

Tablo V: RAİ tedavisi öncesi total vertebra kemik mineral yoğunluğu değerleri. NS: nonsignificant

RAİ tedavisi öncesi total femur kemik mineral yoğunluğu değerleri;

Total femur T Skoru (-)1.30 [(-)2.5–1.0], total femur Z Skoru 0 [(-)2.1–1.5] total femur KMY 0.83g/cm^2 [0.56–1.09] idi.

Kadın ve erkek hastaların RAİ tedavisi öncesi karşılaştırmalı total femur kemik mineral yoğunluğu değerleri (Tablo VI)'da verildi.

RAİ öncesi	Kadın	Erkek	P
Total femur T skoru	(-)1.20 [(-)2.5–1.00]	(-)1.80 [(-)2.5–(-)0.5]	NS (p>0.05)
Total femur Z skoru	0.30 [(-)2.10–1.50]	(-)0.34 ±0.70	NS (p>0.05)
Total femur KMY (g/cm^2)	0.83 [0.56–1.09]	0.84 (0.69–1.01)	NS (p>0.05)

Tablo VI: RAİ tedavisi öncesi total femur kemik mineral yoğunluğu değerleri. NS: nonsignificant

RAİ tedavisi sonrası total vertebra kemik mineral yoğunluğu değerleri ise;

Total vertebra T skoru (-)0.85 [(-)2.5–2.5], total vertebra Z skoru 0.04±1.28, total vertebra KMY 1.03 g/cm^2 [0.77–1.43] idi.

Kadın ve erkek hastaların RAİ tedavisi sonrası karşılaştırmalı total vertebra kemik mineral yoğunluğu değerleri (Tablo VII)'de verildi.

RAİ sonrası	Kadın	Erkek	P
Total vertebra T skoru	(-)1.80 [(-)2.5–2.5]	(-) 0.1 [(-)2.3–1.8]	NS (p>0.05)
Total vertebra Z skoru	(-) 0.05±1.29	(-) 0.04 ±1.29	NS (p>0.05)
Total vertebra KMY(g/cm^2)	0.97 [0.76–1.43]	1.16 [0.89–1.37]	NS (p>0.05)

Tablo VII: RAİ tedavisi sonrası total vertebra kemik mineral yoğunluğu değerleri. NS: nonsignificant

RAİ tedavisi sonrası total femur kemik mineral yoğunluğu değerleri ise; total femur T skoru (-)1 [(-)2.5–1.4], total femur Z skoru 0.30 [(-)1–1.8], total femur KMY 0.87 [0.59–1.13] g/cm^2 idi.

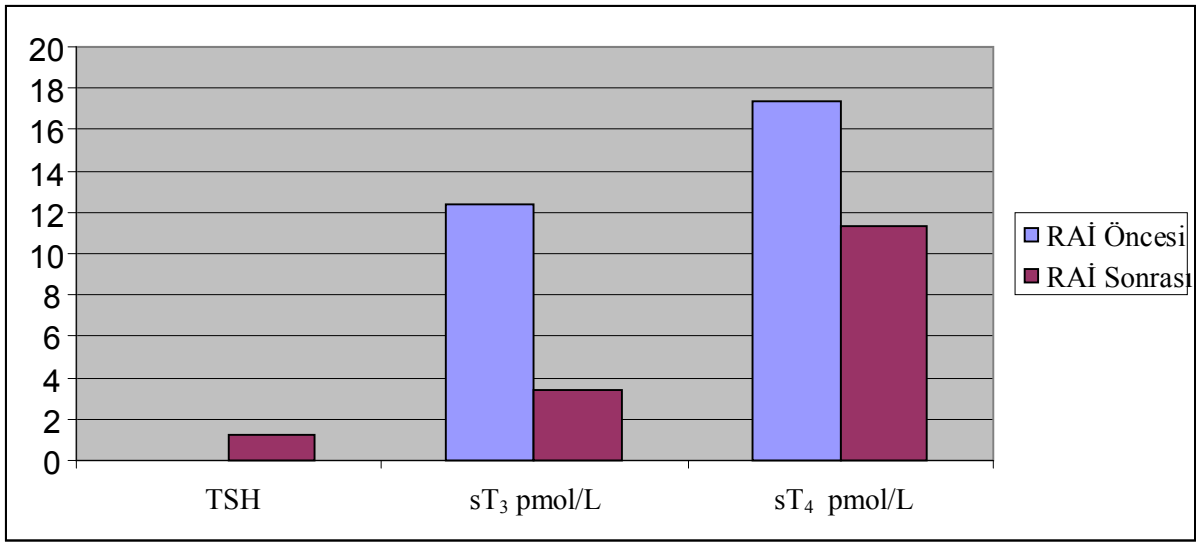
Kadın ve erkek hastaların RAİ tedavisi sonrası karşılaştırmalı total femur kemik mineral yoğunluğu değerleri (Tablo VIII)'de verildi.

RAİ sonrası	Kadın	Erkek	P
Total femur T skoru	(-) 0.90 [(-)2.5–1.4]	(-) 1.30 [(-)2.4– 0.10]	NS (p>0.05)
Total femur Z skoru	0.40 [(-)1–1.8]	(-) 0.4 [(-)1–0.9]	NS (p>0.05)
Total femur KMY(g/cm^2)	0.86 [0.59–1.13]	0.93 [0.73–1.09]	NS (p>0.05)

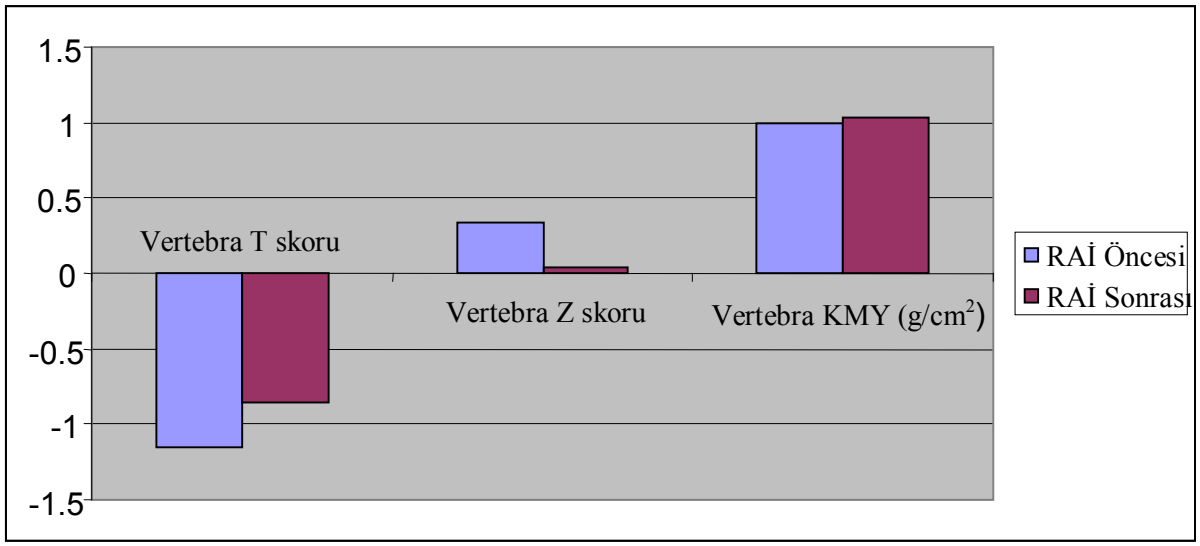
Tablo VIII: RAİ tedavisi sonrası total femur kemik mineral yoğunluğu değerleri. NS: nonsignificant

Tedavi sonrası TSH'nın arttığı, sT_3 ve sT_4'ün düştüğü görüldü. KMY değerlerinde ise vertebra Z skoru hariç artma görülmektedir. (Tablo II ve Grafik I,II,III). Tiroid fonksiyon ve KMY değerlerinde izlenen değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı idi.($p<0.05$)

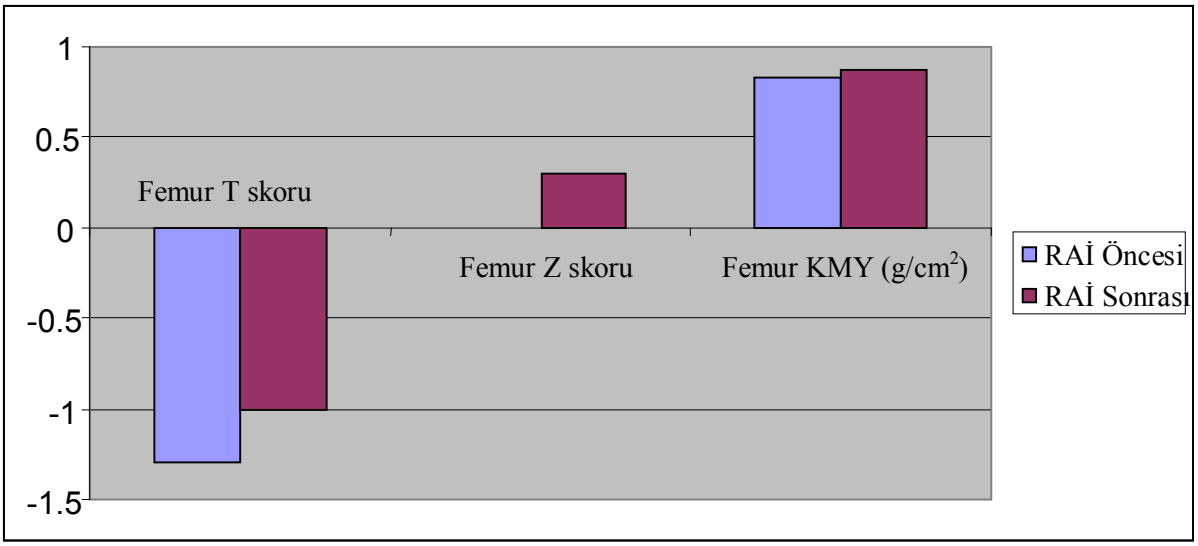
Genel olarak tiroid fonksiyon değerlerindeki değişiklikler ile KMY değerlerindeki değişiklikler ise Grafik IV'te gösterildi.



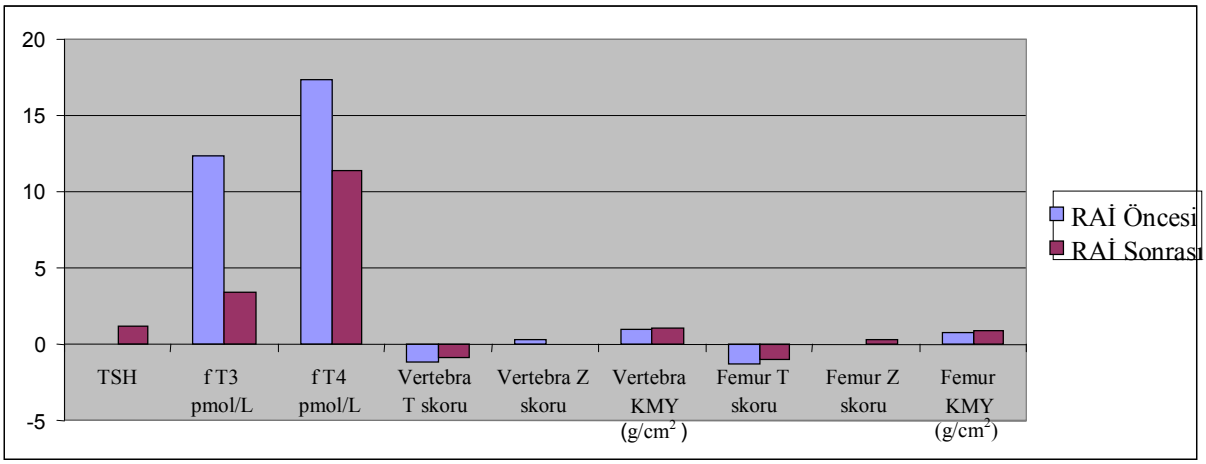
Grafik I: RAİ tedavisi öncesi ve sonrası, tiroid fonksiyon değerlerinde izlenen değişikliği gösteren grafik.



Grafik II: RAİ tedavisi öncesi ve sonrası, total vertebra KMY değerlerinde izlenen değişikliği gösteren grafik. Grafikte RAİ tedavisi sonrasında vertebra T skoru ve KMY değerlerinde yükselme, vertebra Z skorunda ise düşme izlenmektedir.



Grafik III: RAİ tedavisi öncesi ve sonrası, total femur KMY değerlerinde izlenen değişikliği gösteren grafik. Grafikte RAİ tedavisi sonrasında femur T skoru, femur Z skoru ve femur KMY'de yükselme izlenmektedir.



Grafik IV: RAİ tedavisi öncesi ve sonrası tiroid fonksiyon testleri ile KMY değerlerindeki değişikliklerin genel olarak grafiksel gösterilmesi.

5. TARTIŞMA

Günümüzde dünyada en sık görülen endokrin hastalık hipertiroididir. Hipertiroidinin başlıca nedenleri ise toksik nodüler guatr, multinodüler guatr ve GH'dır. Hipertiroidinin gelişmiş ülkelerde en sık nedeni GH'dır. Ancak ülkemizde özellikle bazı bölgelerde olduğu gibi iyot eksikliği söz konusu olduğunda ve iyot replasmanının yapılmadığı durumlarda nodüler guatr daha sık görülür, özellikle de çok yaşlı hastalarda görülür (33,92).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 3'ü (% 7) GH, 24'ü (% 52) toksik nodüler guatr, 19'u (% 41)TMNG idi. idi. Çalışmamızda nodüler guatr'lı olguların daha fazla olduğu dikkati çekmektedir. Bunun bölgemizde iyot eksikliği ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz.

Hipertiroidi vücudumuzda birçok sistemi etkilemektedir. Ciddi olarak etkilediği sistemlerden biri de kemik yapılardır. Hipertiroidili hastalarda artmış kemik döngüsü söz konusudur ve osteoporoz açısından risk altındadırlar. Artmış kemik döngüsü kemik formasyon ve yıkımına neden olur. Oluşan kemik döngüsündeki artış ve osteoporoz kemik kırıklarına neden olmaktadır. Tiroid fonksiyonunun normalleşmesi, kemik mineral yoğunluğundaki artmayı izleyen kemik döngüsündeki azalmayla birliktedir. Bu duruma tiroid hormonlarının direk kemik hücrelerine etkisi neden olmaktadır (90,93).

Yapılan çalışmalarda kemik korteksinde histolojik değişiklikler yanında, kemik rezorbsiyonunun biyokimyasal parametreleri olan osteokalsin, alkalen fosfotaz, kemik spesifik alkalen fosfotaz, idrar kollojen pridolin artmasının yanında kan kalsiyum düzeyininin arttığı, parathormonun da baskılandığı, antitiroid tedavinin 12. haftasından itibaren ise baskılanmış serum parathormon ve yükselmiş kalsiyum düzeylerinin normal seviyelere geldiği gösterilmiştir (93–96).

Çalışmamızda hastaların kemik metabolizmasını gösterecek biyokimyasal parametreler çalışılmamıştır. Ancak hastaların kemik metabolizması ile ilgili klinik şikâyetleri tiroid hormon seviyelerindeki düzelmeye paralel olarak düzelmiştir.

Hipertiroidizmin düşük kemik mineral yoğunluğu için önemli bir risk faktörü olduğunu ilk kez 1891 yılında von Recklinghausen tanımlamıştır (97). Sonrasında bu konuyu farklı yönlerden ele alan birçok çalışma bulunmaktadır (15,27,28,30,31).

Üreme dönemindeki hipertiroidili kadınlarda kemik mineral yoğunluğu, sağlıklı (hipertiroidisi olmayan) üreme dönemindeki kadınlarla 1 yıllık takip sonrası karşılaştırılmış; Hipertiroidili bayanlarda kontrol gurubuna göre KMY' de belirgin düşme saptanmıştır (98).

Postmenopozeal hipertiroidili kadınlarda kemik döngüsü artar bu artışa bağlı olarak kemik mineral yoğunluğu azalır. Hipertiroidi düzeltildiğinde kemik mineral yoğunluğunun arttığı gösterilmiştir (99).

Hipertiroidili hastalarda artmış kemik döngüsü ile negatif kalsiyum ve fosfor dengesi, orta derecede osteopeni mevcuttur. Kemik minerallerinin mobilizasyonuna bağlı hiperkalsemi, kalsiyumun PTH supresyonu görülür. Buna bağlı hiperfosfatemi, hiperkalsirü ve hiperfosfatüri görülür (1,93).

Hipertiroidisi olan ve antitiroid tedaviyi takiben negatif mineral dengesinin düzeldiğini gösteren çalışmalarda tedavinin ilk haftasında tiroid fonksiyon testlerinde ve kemik mobilizasyon parametrelerinde düşme saptanırken, kemik mineral yoğunluğunda belirgin değişiklik olmadığı saptanmış. Ancak 1 yıl sonunda hastaların ötiroid olduğu, kemik ve idrar kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz değerlerinin düzeldiği, kemik mineral yoğunluğunda ise artma olduğu saptanmıştır (93,100). Bu çalışma ile paralel olarak bizim hastalarımızda da 1 yıl sonunda KMY'nun düzeldiği dikkati çekmektedir.

Biyokimyasal parametrelerin çalışıldığı başka bir araştırmada; GH olan tedavi edilmemiş yaşlı erkek hastalarda sT_4, TSH reseptör antikorları, idrar N-terminaltelopeptid düzeyleri artarken özelikle lumbar vertebra ve femur kemik mineral yoğunluğunun bayanlara göre daha fazla düştüğü gösterilmiştir (101). Bizim GH olan 3 hastamızdan 2'sinde KMY'u normalden düşük bulunmuştu.

Hipertiroidinin tedavisi doğrudan nedene yönelik olmalıdır. Bu amaçla farmakolojik tedavi, cerrahi tedavi ve radyoaktif iyot tedavisi uygulanmaktadır. Farmakolojik tedavi hasta uyumu, tedavinin uzun süre gerektirmesi ve ilaçların kesilmesi ile hastalığın tekrarlaması nedeni ile yaygın kabul görmemektedir. Cerrahi tedavi yaygın kabul gören tedavi seçeneği olmakla beraber, rekkürren larengeal sinir yaralanması, kalıcı hipokalsemi gibi ciddi komplikasyonları bulunmaktadır (1,24,36,50,51).

Cerrahi tedavi uygulanan hastalarda da KMY ölçümü yapılan çalışmalar vardır. Bu çalışmalardan birinde; premenopozeal dönemde GH nedeni ile subtotal tiroidektomi yapılan hastalar 3 yıl takip edilmiş. Remisyondaki ve tirotoksikozlu hastalarla, sağlıklı premenopozeal kadınların KMY değerleri karşılaştırılmış. Kontrol grubuna göre, tirotoksikozlu grupta lumbar ve femoral ortalama KMY değerlerinin belirgin olarak düşük, remisyondaki grupta ise kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (102) .

Majima ve arkadaşları GH olan hastalarda yaptıkları bir çalışmada TSH reseptör antikorları ile KMY arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise hastaların TSH düzeyleri değerlendirildi, ancak TSH reseptör antikorları bakılmadı.

Bununla birlikte bizim hasta grubumuzda da TSH düzeyleri normal seviyeye gelirken total vertebra Z skoru hariç KMY değerlerinde düzelme tespit edildi (101).

Majima ve ark.'larının yaptıkları başka bir çalışmada osteopeni ve osteoporozu olan GH tanısı almış erkek hastaları, antitiroid ve Risedronate (antiresorptive bifosfonat) tedavisi alan ve yalnızca antitiroid tedavi alan olmak üzere iki gruba ayırmışlar. Bir yıl sonunda lumbal vertebra ve distal radius KMY değerleri ölçülmüş ve ilk grupta KMY'de belirgin düzelme saptanmıştır (103).

Horst-Sikorska ve arkadaşları ise GH olan genç kadın hastalarda yaptıkları çalışmada KMY düşüklüğü ile bazı gen (BsmI, ApaI, TaqI, FokI) polimorfizmi arasında negatif kolerasyon olduğunu göstermişlerdir (104).

Subklinik hipertiroidi ve KMY arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla yapılan çalışmalarda bulunmaktadır;

Lee ve arkadaşları yaptıkları çalışmada subklinik tiroid disfonksiyonu ile KMY arasındaki ilişkiyi araştırmışlar. Subklinik hipertiroidi ve ötiroidili hastalar karşılaştırıldığında femur KMY'de belirgin düşme buna karşın lumbal vertebra KMY'de farklılık saptamamışlardır (105).

Belaya ve arkadaşları postmenopozeal subklinik hipertiroidili hastalarda yaptıkları çalışmada endojen nedenlere bağlı subklinik hipertiroidinin KMY'yi azalttığını, ancak ekzojen subklinik hipertiroidinin KMY üzerine etkisi olmadığını saptamışlardır (106).

Literatürlerde bir başka dikkati çeken konu ise supresyon dozunda verilen tiroksinin KMY üzerine olan etkisini araştıran çalışmalar olarak görülmüştür;

Baldini ve arkadaşlarının benign nodüler guatrlı hastalarda yaptıklıkları çalışmada, supresyon dozunda tiroksin tedavisinin KMY üzerine etkileri araştırılmış. Tiroksin tedavisi alan ve almayan hastalar karşılaştırılmış. Bu iki grup arasında KMY'de belirgin bir değişiklik saptanamamış. Tiroksin tedavisi hafif düzeyde TSH'yı suprese ediyorsa, KMY'de belirgin değişiklik yapmadığı sonucuna varmışlar (107).

Reverter ve ark. ile Heijckmann ve ark.'ları yapmış oldukları çalışmalarda ise; diferansiye tiroid karsimonu nedeni ile supresyon dozunda tiroksin tedavisi alan hastalarla sağlıklı kişilerin KMY ölçümlerini karşılaştırmışlar. Her iki çalışmada da iki grup arasında KMY açısından belirgin fark saptanmamıştır (108,109).

Benzer şekilde Eftekhari ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptıkları çalışmada iyi diferansiye tiroid karsinomu nedeni ile uzun süre supresyon dozunda tiroksin tedavisi alan hastalarda KMY değişiklikleri araştırılmış. Yaklaşık 14 ay sonra pre ve postmenopozeal kadınlarda, erkeklerde kontrol grubuna göre belirgin fark olmadığı ancak postmenopozeal kadınlarda femur KMY'da sınırda bir farklılık olduğu saptanmıştır (110).

Yukarıdaki çalışmalar göstermiştir ki hafif düzeydeki TSH supresyonu ile KMY'da belirgin değişiklik saptanmamıştır. Ancak bizim çalışmamızda esas amaç ise TSH' nın normal düzeye gelmesinin sağlanmasıdır.

Hipertiroidisi olan çocuk hastalarda da KMY ölçümüne yönelik Yumi Asakara ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hipertiroidi nedeni ile farmakolojik tedavi uygulanan çocukların KMY'unun 1 yıl sonunda %90.5 den %95.9'a yükseldiğini saptamışlardır (111).

Bazı çalışmalarda hipertiroidinin neden olduğu kemik yapılardaki değişiklikler biyokimyasal parametreler üzerinden değerlendirilmeye çalışılmıştır (30,93). Oysa kemik yoğunluğunun değerlendirilmesinde en çok kullanılan yöntem kemik dansitometresidir. Bizde çalışmamızda KMY değerlendirmesini DEXA ile yaptık.

Sıddıqı ve ark. antitiroid tedavi uyguladıkları GH olan hastalarda ötiroidinin sağlandığı 4–8. haftadan itibaren osteokalsin ve alkalen fosfataz seviyelerinde yükselme, idrar deoksipridolin ve serum deoksipridolin değerlerinde normal seviyelere doğru ani bir düşme, 1 yıllık takip sonunda ise KMY değerlerinde %6 oranında bir artış olduğunu saptamışlardır (96).

Safi ve ark. ile Jodar ve arkadaşları hipertiroidi nedeni ile antitiroid ilaç tedavisi alan hastalarda yaptıkları çalışmalarda, aktif hipertiroidili hastalarda KMY'nun düştüğünü, tedavi ile ötiroidi sağlandığında ise kısmi düzelme olduğunu saptamışlardır (100,112).

Dünyada RAİ tedavisi ilk kez 1941 yılında Boston Massachusets de ^{130}I izotopu ile yapılmıştır. Daha sonra 1946 yılında ^{131}I kullanıma girmiştir (1).

RAİ tedavisinin daha sonraki yıllarda özellikle endokrin sistemde (tiroid) karsinoma neden olduğu bildirilmekle birlikte, hipertiroidi tedavi dozunda kontrol gruplarına göre belirgin bir fark olmadığı gösterilmiştir (50,71,72). RAİ tedavisi özellikle, seçilmiş hastalarda giderek artan bir oranda uygulanan tedavi seçeneğidir.

Obermayer ve arkadaşları hipertiroidisi olan postmenapozeal dönemdeki hastaları RAİ tedavisi sonrası KMY açısından iki yıl takip etmişler. Başlangıçta oldukça düşük olan KMY'nun 2 yıl sonunda %6.5 arttığını ancak başlangıçta normal olan KMY değerlerinin ise %4.3 düştüğünü saptamışlar. Çalışma sonunda postmenopozeal hipertiroidili hastalarda RAİ tedavisi sonrası artmış kemik döngüsüne bağlı kemik kaybında ve KMY da bireysel farklılıklar olabileceği düşünülmüştür (113).

Faber ve arkadaşları ise nodüler guatr ve subklinik hipertiroidili postmenopozeal kadınlarda yaptıkları çalışmada ise RAİ tedavisinden 2 yıl sonra KMY'unu değerlendirmişler. İki yıl sonunda femur KMY'da ve vertebra KMY'da artış saptamışlar ve serum TSH

değerlerinin RAİ tedavisi ile normal seviyelere gelmesi ile kemik kaybını enazından iki yıl önleyebileceği sonucuna varmışlardır (114).

Çalışmamızdaki hastaların RAİ tedavisi öncesi ve sonrası KMY değerleri karşılaştırıldığında;

Total vertebra T skoru [(-)1.15→(-)0.85], total vertebra KMY(g/cm^2) [0.99→1.03], total femur T skoru [(-)1.30→(-)1.0], total femur Z skoru[0→0.30], total femur KMY(g/cm^2) [0.83→0.87] değerlerinde yükselme, total vertebra Z skorunda ise [0.33→0.04] düşme bulduk. Bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$).

RAİ tedavisi ile yapılan az sayıdaki çalışmalarda ise; örneğin Azizi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada RAİ tedavisinin kısa süreli sonuçlarının antitiroid tedaviye eşit oranda başarı sağladığı, uzun dönemde ise RAİ tedavisine bağlı hipotiroidi gelişebileceği bu nedenle hastaların uzun süreli takipleri gerektiği bildirilmektedir. Kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkileri açısından antitiroid tedavi ile RAİ tedavisi arasında belirgin fark olmadığı savunulmaktadır (115).

Ancak antitiroid tedavi alan hastalarda yan etki görülme sıklığı, uyum sorununun olabileceği ve yakın takip gerektiği de bilinmektedir. Bu nedenlerle de tedavinin başarısız olabileceği unutulmamalıdır. Sonuçta RAİ tedavisi alan hastalarda tedaviye uyum sorunu olmadığı gibi takipleri de daha uzun aralıklarla yapılmaktadır.

Çalışmamızdaki hastaların kliniklerinin düzelmesi ve total vertebra Z skoru hariç kemik mineral yoğunluğundaki olumlu yöndeki değişiklikler literatürle uyumlu görülmektedir.

Biz bu çalışma ile RAİ tedavisi uygulanan hastalarda KMY' undaki değişiklikleri 1 yıl sonraki KMY ölçümleri ile değerlendirdik ve total vertebra Z skoru hariç KMY değerlerinde düzelme olduğunu tespit ettik.

Sonuç: Seçilmiş hipertiroidili hastalarda radyoaktif iyot tedavisi başarı ile uygulanabilir. Hipertiroidi sırasında oluşan KMY'deki azalma, RAİ tedavisi sonrası düzelmektedir.

6. TÜRKÇE ÖZET

Radyoaktif İyot Tedavisi Uygulanan Hipertiroidili Hastalarda Kemik Mineral Yoğunluğunun Dansitometre İle Değerlendirilmesi

Giriş/Amaç: Hipertiroidi erişkinlerde sık rastlanan endokrinolojik patolojidir. Hipertiroidi kemik resorbsiyon ve formasyon fazlarını kısaltarak, kemik dokudan kalsiyum reabsorbsiyonunu arttırarak kemik mineral yoğunluğunda azalmaya neden olmaktadır. Hipertiroidinin başlıca tedavi seçeneklerinden biri de radyoaktif iyot tedavisidir. Ancak hipertiroidi nedeni ile radyoaktif iyot tedavisi alan hastalarda, bu tedavinin kemik metabolizması üzerine etkileri konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda radyoaktif iyot tedavisinin kemik metobolizması üzerine olan etkileri kemik mineral yoğunluğunun DEXA yöntemi ile ölçülmesi ile araştırıldı.

Yöntem: Ünitemizde hipertiroidi nedeni ile radyoaktif iyot tedavisi uygulanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası, tiroid sintigrafileri, tiroid fonksiyonları ve kemik dansitometresi sonuçları değerlendirildi. Tanı klinik, ultrasonografi, tiroid fonksiyon testleri ve sintigrafi ile kondu. Hastaların radyoaktif iyot tedavisi almadan önce ve sonra tiroid fonksiyon değerleri (TSH, sT_3, sT_4), kemik mineral yoğunluğu değerleri ölçüldü.

Bulgular: Hastaların 31'i (%67) kadın ve 15'i (%33) erkekti. Hastaların ortalama yaşı 58.4±11.1 idi. Hastaların 3'ü (%7) Graves' hastalığı, 24'ü (%52) toksik nodüler guatr, 19'u (%41) TMNG idi. Radyoaktif iyot tedavisi öncesi ortalama TSH 0.005 IU/mL, ortalama sT_3 12.33 pmol/L, sT_4 17.38 pmol/L olarak ölçüldü. Radyoaktif iyot tedavisi öncesi ortalama vertebra T skoru (-)1.15, vertebra Z skoru 0.33, vertebra kemik mineral yoğunluğu 0.99g/cm^2 idi. Radyoaktif iyot tedavisi öncesi ortalama femur T Skoru (-)1.30, femur Z Skoru 0, femur kemik mineral yoğunluğu 0.83g/cm^2 idi. Radyoaktif iyot tedavisinden bir yıl sonra ortalama TSH 1.19 IU/mL, ortalama sT_3 3.44 pmol/L, sT_4 11.33 pmol/mL olarak ölçüldü. Radyoaktif iyot tedavisi sonrası vertebra T skoru (-)0.85, vertebra Z skoru 0.04, vertebra kemik mineral yoğunluğu 1.03g/cm^2 idi. Radyoaktif iyot tedavisi sonrası; femur T Skoru (-)1.0, femur Z Skoru 0.30, femur kemik mineral yoğunluğu 0.87 g/cm^2 idi.

Sonuç: Seçilmiş hipertiroidili hastalarda radyoaktif iyot tedavisi başarı ile uygulanabilir. Hipertiroidi sırasında oluşan KMY'deki azalma RAİ tedavisi sonrası düzelmektedir.

7.YABANCI DİLDE ÖZET

Bone Mineral Density Assessment with DEXA in Hyperthyroid Patients who had Received Radioiodine Treatment

Aim: Hyperthyroidism is one of the most common endocrine pathologies in adults. Hyperthyroidism affects bone resorbtion and formation and enhances calcium reabsorbtion from the bone tissue. Therefore hyperthyroidism causes loss of bone mineral density. One of the choices for treatment of hyperthyroidism is radioiodine treatment. There is not enough data the current literature regarding the effects of radioiodine treatment on bone mineral density in hyperthyroid patients who had received radioiodine treatment. In this study, the effects of radioiodine treatment on bone mineral density were evaluated by DEXA.

Material and Methods: Thyroid scintigraphy, thyroid functions, and DEXA results of hyperthyroid patients who had received radioiodine treatment in our department were evaluated before and after therapy. Hyperthyroidism was diagnosed by clinical examination, ^{99m}Tc pertecnetat scintigraphy, thyroid sonography and measurement of thyroid hormones. Thyroid function tests and bone mineral density results were calculated before and after radioiodine treatment.

Results: Forty six patients (31 female, 15 male), with a mean age of 58.4±11.1 were studied. Among hyperthyroidism patients; 3 patients had Graves' disease (%7), toxic nodular goiter was found in 24 patients (%52), and 19 of them suffered from toxic multinodular goiter (%41). Before radioiodine treatment mean TSH was 0.005 IU/ml, fT_3 was 12.33 pmol/L, and fT_4 was 17.38 pmol/L, baseline mean lumbar spine T score was (-)1.15, lumbar spine Z score was 0.33, lumbar spine bone mineral density 0.99 g/cm^2, mean femur T score was (-)1.30, femur Z score was 0, femur bone mineral density was 0.83g/cm². After one year of radioiodine treatment the results were as follows: TSH 1.19 IU/ml, fT_3 3.44 pmol/L, fT_4 11.33 pmol/L, lumbar spine T score (-)0.85 lumbar spine Z score 0.04, lumbar spine bone mineral density 1.03 g/cm^2, femur T score (-)1.0, femur Z score 0.30 and femur bone mineral density were 0.87 g/cm^2.

Conclusion: Radioiodine treatment can be used successfully in chosen hyperthyroid patients. The decrease that occurs in bone mineral density during hyperthyroidism improves after radioiodine treatment.

8. KAYNAKLAR

1. Braverman LE, Utiger RD. Introduction to thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD (Eds) Werner and Ingbar's The Thyroid. 7th ed. Philadelphia: Lippincott –Raven Publisher. 1996; 522–524.
2. Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioidine treatment. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 3767–3776.
3. Tavintharan S, Sundran FX, Chew LS. Radioiodine therapy and the incidence of hypothyroidism. Ann Acad Med 1997; 26: 128–131.
4. Huymans D, Hermus A, Corstens F, Kloppenborg P. Long Term results of two schedules of radioiodine treatment for toxic multinodüler goitre. Eur J Nucl Med 1993; 20: 1056–1062.
5. Burch HB, Solomon BL, Cooper DS, Ferguson P, Walpert N, Howard R. The effect of antithyroid drug pretreatment on acute changes in thyroid hormone levels after I-131 ablation for Graves'disease. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 3016–3021.
6. Sayınalp S. Tiroid Hastalıklarına Giriş. Editörler: İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S, İç Hastalıkları, Cilt 2, Güneş Kitabevi, Ankara, 2003; 2164–2174.
7. Biberoğlu S. Sekonder Osteoporoz. Editör: Gökçe Kutsal Y, Osteoporoz, Güneş Kitabevi, Ankara, 2005; 61–80.
8. McDougall IR. Thyroid structure, development, and developmental abnormalities. Thyroid disease in clinical practice. London: Chapman-Hall, 1992; 1–11.
9. Tezalman S. Hipertiroidi. Kalaycı G. Genel Cerrahi. Nobel Tıp Kitabevi. 2002; İstanbul. 443–451.
10. Anatomic and Surgical History of the Neck, Thyroid, Parathyroids, Trachea, and Salivary Glands Skandalakis' Surgical Anatomy 2004.
11. http://cellbio.utmb.edu/microanatomy/endocrines/Thyroid_lab.htm
12. Üstün F. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalındaki Hipertiroid Hastalarının 10 yıllık Radyoaktif İyot Tedavisi Sonuçları. Tez Çalışması. Edirne 2002.
13. Paker Ş. Histoloji. Uludağ Üniversitesi Basımevi 1990; 300–304.
14. http://gummychild.com/ with the image in its original context.
15. McDougall IR. Thyroid physiology. Thyroid disease in clinical practice. London: Chapman-Hall, 1992; 12–13.

16. Taurog A. Hormone synthesis and secretion. In: Braverman LE, Utiger RD (Eds.) Werner and Ingbars' The Thyroid. 7th ed. Philadelphia: Lippincott–Raven Publisher. 1996; 47–81.
17. Singer PA. Physiology of thyroid hormone synthesis, secretion and transport. In: Falk SA (Eds.)Tyhroid disease. Newyork: Raven Press. Ltd.1990; 27–34.
18. Greenspan FS. The thyroid gland. Francis S. Greenspan, John D.Baxter. Basic & Clinical Endocrinology. Lange, middle east ed. 4. 1994; 207–218.
19. Chung JK. Sodium Iodide Symporter: Its Role in Nuclear Medicine J Nucl Med 2002; 43: 1188–1200.
20. Garcilaso RE. Santisteban P. A perspective view of sodium iodide symporter research and its clinical implications European Journal of Endocrinology 2006; 155: 495–512.
21. Greenspan FS. The thyroid gland. Basic & Clinical Endocrinology, Editors; F.S Greenspan, J.D baxten 4th edition 1992; 160–226.
22. Molvalılar S. Tiroid Hastalıkları: Temel İç Hastalıkları Cilt 2.Güneş Kitabevi, Ankara 1996; 1701–1719.
23. Arthur C. Guyton Prof.Dr. Hayrünnisa Çavuşoğlu - Prof. Dr. Berrak Çağlayan Yeğen, Prof.Dr. Zeynep Aydın, Prof.Dr. İnci Alican. Tıbbi Fizyoloji Nobel Tıp Kitabevi İstanbul 2007.
24. McDuogall IR. Hyperthyroidism. Thyroid disease in clinical practice. London: Chapman-Hall, 1992; 82–162.
25. Spaulding SW. Hyperthyroidism: Systemic effects and differential diagnosis. In: Falk SA (Eds.) Thyroid disease. Newyork: Raven Press. Ltd. 1990; 187–195.
26. Tüzün D. Toksik Multinodüler Guatr Hastalarında Radyoaktif İyot Tedavisinin Etkinliği ve Yan Etkileri. Tez Çalışması. Ankara 2002.
27. Wakasugi M, Wakao W, Tawata M, Gan N. Bone mineral density in patients with hyperthyroidism measured by dual energy X-ray absorptiometry. Clin Endoc 1993; 38: 283–286.
28. Mudde AH, Reijnders FJ, Kruseman AC. Peripheral bone density in women with untreated multinodular goitre. Clin Endocrinol 1992; 37: 35–29.
29. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel P, Perret GY. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: A meta analysis. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 4278– 4289.
30. Auwarx J, Boullier R. Mineral and bone metabolism in thyroid diseases: A Review. Querterly Journal of Medicine 1986; 232: 737–572.

31. Foscolo G, Roiter I, De Menis E, Da Rin G, Legovini P, Conte N. Bone metabolism in primary hypothyroidisim in the adult. Minerva Endocrinol 1991; 16: 7–10.
32. Erdoğan G. Antitiroid ilaçlarla tedavi; Klinik Tiroid. Kelebek Matbaacılık, İstanbul 2001;185–187.
33. Zengin Z. Premenopozeal kadınlarda klinik ve subklinik hipertiroidinin kemik metabolizması ve kemik mineral yoğunluğu üzerine etkileri. Tez çalışması. Malatya 2006.
34. Aral Y. Deiyodinazlar ve Tiroid hormonlarının Parçalanmaları. Klinik Tiroid. Kelebek Matbaacılık, İstanbul 2001;135–141.
35. Kemal N. Tirotoksikoz. Editörler: Özata M, Yönem A, Endokrinoloji, Metabolizma ve Diabet, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2006;123–139.
36. Freritas J. Therapeutic Options in the Management of Toxic and Nontoxic Goiter; Seminars in Nuclear Medicine 2000; 30: 88–97.
37. Hatemi H, Erdil T, Uslu İ. Tiroid Nodüllerinin değerlendirilmesi; Klinik Tiroid Kelebek Matbaacılık, İstanbul 2001;329–332.
38. Kabalak T. Toksik Multinodüler Guatr: Klinik Tiroid. Kelebek Matbaacılık, İstanbul 2001; 209–213.
39. Kabalak T. Toksik Multinodüler Guatr: Klinik Tiroid. Kelebek Matbaacılık, İstanbul 2001; 215–220.
40. Erdoğan G. Graves' Hastalığı; Klinik Tiroid. Kelebek Matbaacılık, İstanbul, 2001;177–192.
41. Alagöl F. Tiroid Hastalıkları. Editör: Ergin S, Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2001; 193–158.
42. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, Giuffrida D, Milazzo G, Lupo L.et al Cancer risk in patients with cold thyroid nodular relevance of iodine intake sex, age and multinodularity. Am J med 1992; 93: 363–369.
43. Koloğlu S. Tiroid Genel Görüşler, in: Endokrinoloji Temel ve Klinik 1.Baskı Koloğlu S. Edt. Medikal Network, 1996;137–158.
44. Mc Dermott MT, Kidd GS, Dodson LE. Radioiodine induced thyroid storm. Am J Med 1983; 75: 353–359.
45. Noyek AM, Finkelstein DM. Diagnostic imaging of the thyroid gland, in: Thyroid Disease: Endocrinology, surgery, nuclear medicine and radiotherapy. New York Raven Press, 1990; 79–89.

46. Tietz NW. Clinical Guide to laboratory diagnosis: Second Edition, WB Saunders Company, Philadelphia, 1990; 534–548.
47. Radecki PD, Arger PH, Arenson RL, Jennings AS, Coleman BG, Mintz MC, Kressel HY. Thyroid imaging: comparison of high-resolution real-time ultrasound and computed tomography. Radiology 1984; 153: 145–147.
48. Kara Gedik G, Bozkurt FM, Ugur O, Grassetto G, Rubello D. The additional diagnostic value of a single-session combined scintigraphic and ultrasonographic examination in patients with thyroid and parathyroid diseases. Panminerva Med 2008; 50: 199–205.
49. Mahoney CP. Differential diagnosis of goiter. Pediatr Clin North Am 1987; 34: 891– 905.
50. Cooper DS. Treatment of thyrotoxicisis. In: Braverman LE, Utiger RD (Eds.) Werner and Ingbars' The Thyroid. 7th ed. Philadelphia: Lippincott–Raven Publisher.1996; 713–734.
51. Mechanic JI, Davies TF. Medical management of hyperthyroidism: theorical and practical aspect. In: Falk SA(Ed.) Thyroid disease. Newyork: Raven Press. Ltd. 1990; 197–232.
52. Reschini E, Matheoud R, Canzi C, Castellani M, Galeli M, Ferrari C, et al. Dosimetry study in patients with autonomous thyroid nodule who are candidates for radioiodine therapy. J Nucl Med 1999; 40: 1928–1934.
53. Cooper DS. Antithyroid drugs. N Engl J Med 1984; 311: 1353–1362.
54. Kayaalp O. Tiroid ilaçları, tiroid hormonları, antitiroid ilaçlar, tirotropin ve proteinler. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 3.cilt. Feryal yayınevi 1997;2485–2519.
55. Teelucksingh S, Singh V, Balkaran B. Use of radioiodine in adolescant Graves' disease. Ann Trop Paediatr 2001; 21: 335–338.
56. Maxon HR, Saenger EL. Bioligic effects of radioiodines on the human thyroid gland. In: Braverman LE, Utiger RD(Eds.) Werner and Ingbars' The Thyroid. 7th ed. Philadelphia: Lippincott–Raven Publisher. 1996; 342–351.
57. Ladenson PW, Singer PA, Ain KD. American thyroid association guidelines for detection of thyroid dysfunction. Arch Intern Med 2000; 12;160:1573–1575.
58. Erdoğan Gürbüz; İyot -131 ile tedavi; Klinik Tiroid. Kelebek Matbaacılık, İstanbul 2001; 188–189.

59. Gomez N, Gomez JM, Ortiz A. Transient hypothyroidism after iodine –131 therapy for Graves' disease. J Nuc Med 1995; 36: 1539–1542.
60. Harbert J. The Thyroid, in; Textbook of nuclear medicine. Volume II; Clinical Applications. Lea & Febiger, 1984; 31.
61. EANM Radionuclide Therapy Comittee, Therapeutic protocol index, Protocol I–131 Iodide, Thyrotoxicosis: http://www.eanmrtc.org/menus/protocol.htm
62. Lazarus JH, Clarke S. Use of radioiodine in the management of hyperthyroidism in the UK: development of guidelines. Thyroid 1997; 7: 229–231.
63. Singer PA: Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. JAMA 1995; 273: 808–812.
64. Chiovato L, Fiore E, Vitti P, Rocchi R, Rago T, Doxic D, et al. Outcome of thyroid function in Graves' patients treated with radioiodine: role of thyroid–blocking antibodies and of radioiodine–induced thyroid damage. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 40–46.
65. Shapiro B. Optimization of radioiodine therapy of thyrotoxicosis: What have we learned after 50 years? J Nucl Med 1993; 34: 1638–1641.
66. Koornstra JJ, Kerstens MN, Hoving J, Visscher KJ, Schade JH, Gort HBW, et al. Clinical and biochemical changes following I–131 therapy for hyperthyroidism in patients not pretreated with antithyroid drugs. Neth J med 1999; 55: 215–221.
67. Connell JMC, Hilditch TE, McCruden DC, Alexander WD. Transient hypothyroidism following radioiodine therapy for thyrotoxicosis. Br J Radiol 1983; 56: 309–313.
68. Uy HL, Reasner CA, Samules MH. Pattern of recovery of the hypothalamic–pituitary–thyroid axis following radioactive iodine therapy in patients with Graves' disease. Am J Med. 1995; 99:173–179.
69. Graham GD, Burman KD. Radioiodine treatment of Graves' disease. An assessment of its potential risks. Ann Intern Med 1986; 105: 900–905.
70. Nygaard B, Hegedüs L, Nielsen K, Urliksen Peter, Hansen J. Long term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules. Clinical Endocrinolology. 1999; 50: 197–202.
71. Henneman G, Krenning E.P, Sankaranarayanan K. Place of Radioactive Iodıne In treatment of Thyrotoxicosis. The Lancet.1986; 14; 1369–1371.
72. Angusti T, Codegone A, Pellerito R, Favero A. Thyroid cancer prevalence after radioiodine treatment of hyperthyroidism. J Nucl Med 2000; 41: 1006–1009.

73. Wang CY, Chang TJ, Chang TC, Hsiamo YL, Chen MH, Huang SH. Thyroidectomy or radioiodine? The value of ultrasonography and cytology in the assesment of nodulare lesions in Graves' hyperthyroidism. Am Surg 2001; 67: 721–726.
74. Ron E, Doody MM, Becker DV. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group. JAMA 1998; 22–29;280: 347–355.
75. Goldman MB, Maloof F, Monson RR. Radioactive iodine therapy and breast cancer. A follow-up study of hyperthyroid women. AM J Epidemiol 1988;127: 969–980.
76. Hall P, Lundell G, Holm LE. Mortality in Patients Treated for Hyperthyroidsm with iodine 131. Acta Endocrinol 1993; 128: 230–234.
77. Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard M, Betteridge J, Boyle P. Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population–based cohort study. Lancet 1999; 353: 2111–2115.
78. Hoffman DA, McConahey WM, Fraumeni JF Kurland LT. Cancer incidence following treatment of hyperthyroidism. Int J Epidemiology 1982; 11: 218–224.
79. Holm LE, Hall P, Wiklund K. Cancer risk after iodine 131 therapy for hyperthyroidsm. J Natl Cancer Inst 1991; 83; 1072–1077.
80. Vormittag W, Ring F, Kunze-Muhl E. Structural chromosomal aberrations before and after administration of 20 mCi iodine –131. Mutat Res.1982; 105: 333–336.
81. Crandal C. Parathyroid hormone for treatment of osteoporosis. Arc Intern Med 2002; 162: 2297–2309.
82. Durieux S, Mercadal L, Orcel P, Orcel P, Dao H, Rioux C, et al. Bone mineral density and fracture prevalance in longterm kidney graft recipients. Transplantation 2002; 27; 74: 496–500.
83. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Lancet 19939; 341: 72–75.
84. Lindstedt G, Nystrom E. Increased risk of bone fragility–related fractures in TSH suppressive thyroxine treatment. Lakartidningen 2002; 99: 2844–2845.
85. Gökçe Kutsal Y. Osteoporoz Tanısında Görüntüleme Yöntemleri ve Histomorfometri. Editör: Gökçe Kutsal Y, Osteoporoz, Güneş Kitabevi, Ankara, 2005; 103–124.
86. Diamond T, Nery L, Hales JA. A therapeutic dilemma: Supressive doses of thyroxine significantly reduce bone mineral measurements in both premenopausal and

postmenopausal women in thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol and Metab 1991;72: 1184–1188.

87. Nuzzo V, Lupoli G et al. Bone mineral density in premenopausal women receiving levothyroxine suppressive therapy. Gynecol Endocrinol 1998;12: 333–337.
88. Yalvaç AF. 24–40 arası yaşlarda, ilk tespit subklinik hipertiroidili kadınlarda osteopeniye eğilim. Tez çalışması. İstanbul 2007.
89. Answerz J, Bouillon R. Mineral and bone metabolism in thyroid disease. A review. QJ Med 1986; 232: 737– 52.
90. Paul TL, Kerrigan J, Kelly AM, Braverman LE, Baran DT. Long-term L thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women. JAMA 1988, 3; 259: 3137–3141.
91. Turton DB, Silverman ED, Shakir KMM: Time interval between the last dose of propylthiouracil and I–131 therapy influences cure rates in hyperthyroidism caused by Graves'disease. Clin Nucl Med 1998; 23: 810–814.
92. Helen Pantazi and Peter D. Papapetrou Changes in Parameters of Bone and Mineral Metabolism during Therapy for Hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1099–106.
93. Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. Endocrinol Metab Clin North Am 1990; 19: 35–63.
94. Harvey RD, McHardy KC, Reid IW, Paterson F, Bewsher PD, Duncan A, Robins SP. Measurement of bone collagen degradation in hyperthyroidism and during thyroxine replacement therapy using pyridinium cross-links as specific urinary markers. J Clin Endocrinol Metab 1991; 72: 1189–1994.
95. Nagasaka S, Sugimoto H, Nakamura T, Kusaka I, Fujisawa G, Sakuma N. Antithyroid therapy improves bony manifestations and metabolic markers in patients with Graves' thyrotoxicosis Clin Endocrinol (Oxf). 1997 Aug; 47: 215–21.
96. Siddiqi A, Burrin JM, Noonan K, James I, Wood DF, Price CP, Monson JP. A longitudinal study of markers of bone turnover in Graves' disease and their value in predicting bone mineral density. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 753–759.
97. Von Recklinghausen F. Die fibröse und deformierende Ostitis, die Osteomalacie und die Osteplastische Carcinose, in ihren gegenseitigen Beziehungen. In: Festschrift für Rudolf Virchow. Berlin: Georg Reimer, 1891: 1–89.
98. Ilic J, Kovacev B, Todorovic-Dilas L. Effects of hyperthyroidism on bone mass in women of reproductive age Med Preq 2004; 57: 111–5.

99. Gou CY. Weetman AP, Eastell R. Longitudinal changes of bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women on thyroxine. Clin Endocrinol 1997; 46: 301–307.
100. Safi S, Hassikou H, Hadri L, Sbihi A, Kadiri A. Evaluation of bone mineral density in hyperthyroid patients before and after medical therapy. Ann Endocrinol 2006; 67: 27–31.
101. Majima T, Komatsu Y, Doi K, Takagi C, Shigemoto M, Fukao A et al. Negative correlation between bone mineral density and TSH receptor antibodies in male patients with untreated Graves' disease. Osteoporos Int 2006; 17: 1103–1110.
102. Arata N, Momotani N, Maruyama H, Saruta T, Tsukatani K, Kubo A et al. Bone mineral density after surgical treatment for Graves' disease. Thyroid 1997; 7: 547–554.
103. Majima T, Komatsu Y, Doi K, Takagi C, Shigemoto M, Fukao A et al. Clinical significance of risedronate for osteoposis in the initial treatment of male patients with Graves' Disease J Bone Miner Metab. 2006;24: 105–113.
104. Horst-Sikorska W, Ignaszak-Szczepaniak M, Marcinkowska M, Kaczmarek M, Stajgis M, Slomski R. Association analysis of vitamin D receptor gene polymorphisis with bone mineral density in young women with Graves' disease Acta Biochim Pol 2008; 55: 371–380.
105. Lee WY, Oh KW, Rhee EJ, Jung CH, Kim SW, Yun EJ et al. Relationship between subclinical thyroid dysfunction and femoral neck bone mineral density in women. Arch Med Res 2006; 37: 511–516.
106. Belaya ZE, Melnichenko GA, Rozhinskaya LY, Fadee VV, Alekseeva TM, Dorofeeva OK et al. Subclinical hyperthyroidism of variable etiology and its influence on bone in postmenopausal women. Hormons 2007; 6: 62–70.
107. Baldini M, Gallazzi M, Orsatti A, Fossati S, Leonardi P, Cantalamessa L. Treatment of benign nodular goitre with mildly suppressive doses of L-thyroxine: effects on bone mineral density and on nodule size. J Intern Med 2002; 251: 407–414.
108. Reverter JL, Holgado S, Alonso N, Salinas I, Granada ML, Sanmartí A. Lack of deleterious effect on bone mineral density of long-term thyroxine suppressive therapy for differentiated thyroid carcinoma. Endocr Relat Cancer 2005; 12: 973–981.
109. Heijckmann AC, Huijberts MS, Geusens P, de Vries J, Menheere PP, Wolffenbuttel BH. Hip bone mineral density, bone turnover and risk of fracture in patients on long-term suppressive L-thyroxine therapy for differentiated thyroid carcinoma. Eur J Endocrinol 2005; 153: 23–29.

110. Eftekhari M, Asadollahi A, Beiki D, Izadyar S, Gholamrezanezhad A, Assadi M et al. The long term effect of levothyroxine on bone mineral density in patients with well differentiated thyroid carcinoma after treatment Hell J Nucl Med 2008; 11: 160–163.
111. Asakara Y, Adachi M, Tachibana K. Bone Mineral Density and Bone Metabolic Markers in Children with Hyperthyroidism Before and During Treatment. J Pediatr 2000; 137: 56–62.
112. Jodar E, Guerra MD, Azriel S, Hawkins F. Bone mineral density in male patients with L-thyroxine suppressive therapy and Graves disease. Calcif Tissue Int 2001; 69; 84–87.
113. Obermayer-Pietsch B, Dobnig H, Warnkross H, Dimai HP, Weber K, Berghold A, Leb G. Variable bone mass recovery in hyperthyroid bone disease after radioiodine therapy in postmenopausal patients. Maturitas 2000; 29: 35: 159–166.
114. Faber J, Jensen IW, Petersen L, Nygaard B, Hegedüs L, Siersbaek-Nielsen K. Normalization of serum thyrotrophin by means of radioiodine treatment in subclinical hyperthyroidism: effect on bone loss in postmenopausal women. Clin Endocrinol 1998; 48: 285–290.
115. Azizi F, Ataie L, Hedayati M, Mehrabi Y, Sheikholeslami F. Effect of long-term continuous methimazole treatment of hyperthyroidism: comparison with radioiodine. Eur J Endocrinol 2005; 152: 695–701.